

UFMG/ ICEx/ DQ 994^a

T. 452^a

Flaviane Francisco Hilário

**Síntese e avaliação biológica de análogos de alcaloides 3-
alquilpiridínicos e de análogos do ciclotrapeptídeo FR235222**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

Belo Horizonte

2013

Hilário, Flaviane Francisco
H641s Síntese e avaliação biológica de análogos de
2013 alcaloides 3-alkilpiridínicos e de análogos do
T ciclotetrapeptídeo FR235222 / Flaviane Francisco
Hilário. 2013.
xxii, 239 f. : il.

Orientadora: Rossimíriam Pereira de Freitas.
Coorientadora: Rosemeire Brondi Alves.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia e anexos.

1. Química orgânica - Teses 2. Síntese orgânica -
Teses 3. Alcaloides - Teses 4. Peptídeos - Síntese -
Teses 5. Inibidores enzimáticos - Teses I. Freitas,
Rossimíriam Pereira de, Orientadora II. Alves,
Rosemeire Brondi, Coorientadora III. Título.

CDU 043

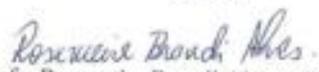


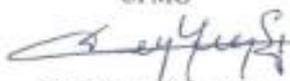
"Síntese e Avaliação Biológica de Análogos de Alcaloides 3-Alquilpiridínicos e do
 Ciclotetrapeptídeo FR235222"

Flaviane Francisco Hilário

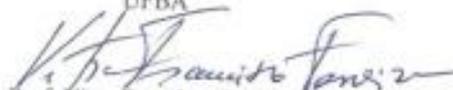
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

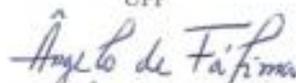

 Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas - Orientadora
 UFMG


 Profa. Rosemeire Brondi Alves - Coorientadora
 UFMG


 Prof. Yung Sing Wong
 Université Joseph Fourier


 Prof. Silvio do Desterro Cunha
 UFBA


 Prof. Vitor Francisco Ferreira
 UFF


 Prof. Ângelo de Fátima
 UFMG


 Prof. Tiago Augusto de Silva Brandão
 UFMG

Belo Horizonte, 31 de outubro de 2013.

Este trabalho foi realizado sob a orientação da Professora Doutora Rossimiriam Pereira de Freitas (UFMG) e coorientação da Professora Doutora Rosemeire Brondi Alves (UFMG). O estágio de doutorado sanduíche foi supervisionado pelo Doutor Yung-Sing Wong (CNRS/ UJF - Grenoble - França).

“Enquanto estiver vivo, sinta-se vivo.
Se sentir saudades do que fazia, volte a fazê-lo.
Não viva de fotografias amareladas...
Continue, quando todos esperam que desistas.
Não deixe que enferruje o ferro que existe em você.
Faça com que em vez de pena, tenham respeito por você.
Quando não conseguir correr através dos anos, trote.
Quando não conseguir trotar, caminhe.
Quando não conseguir caminhar, use uma bengala.
Mas nunca se detenha.”

Madre Teresa de Calcuta

Agradecimentos

A Deus, pela dádiva da vida. Pelo amor e cuidado que sempre me dispensou ao longo desta caminhada. Muito obrigada, Pai!

Aos meus pais, Luimar e João, por seus ensinamentos, amor, cuidado e apoio.

Ao meu irmão, Gustavo, pelo amor, amizade e ajuda que sempre me dispensou.

À Rossi, uma mulher muito especial, pelo privilégio de tê-la como orientadora deste trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos e pela excepcional orientação. Por ter estado comigo desde o estágio do segundo grau (CEFET-MG) e ter me inspirado na escolha da minha profissão. Obrigada pela amizade, pelos ensinamentos sobre a vida e pelo bom exemplo.

À Rose, pela excelente coorientação durante este trabalho, pela prontidão em ajudar sempre, pela amizade e pelos bons momentos que compartilhamos.

Ao Yung-Sing, por ter me confiado o seu projeto mais importante. Pela excepcional supervisão que me concedeu, durante a realização do estágio de doutorado na França. Pelos ensinamentos, pela amizade, pelo apoio e por ter, juntamente com sua família, me acolhido como uma filha.

À Mari Silveira, por ter me ajudado grandemente na realização da parte experimental do capítulo I deste trabalho. Muito obrigada! Sem você, dificilmente teria tido tempo de fazer tudo o que foi feito. Pela amizade verdadeira, pelo carinho e pelos bons momentos compartilhados.

À Mariam Traore, por ter contribuído grandemente na realização da parte experimental do capítulo II deste trabalho. Muito obrigada pela amizade, por toda ajuda na adaptação e na realização do trabalho na França. Por todos os momentos de muito riso que compartilhamos.

A todos os colaboradores deste trabalho, pelos testes biológicos realizados.

À Maria do Carmo, por ter me ensinado o idioma francês com tanta excelência e amor. Pela amizade, pelo carinho e incentivo que me concedeu sempre.

À Carla Barros, por ter me ajudado a superar meus desafios e me ensinado a caminhar mais levemente na vida, pelo carinho e pela amizade.

Ao Éder Siqueira, que me acolheu na França. Pela amizade e por todo o cuidado que me dispensou.

Aos colegas de laboratório (UFMG): Luiza, Vanessa, Soraia, Bruno, Fernando, Thiago e Keller, pela amizade, por toda ajuda que me concederam e pelos momentos de descontração.

Aos colegas de laboratório (CNRS/UJF): Mara, Carol, Florine e Simon, pela amizade, pela ajuda e por todos os bons momentos que passamos no laboratório e fora dele.

Aos professores Jean-Luc e Martine (CNRS/UJF), pela ajuda, amizade e atenção que sempre me dispensaram. Pelos momentos tão agradáveis que passamos juntos.

À Dominique, esposa do professor Jean-Luc, pela amizade, atenção e carinho.

Às amigas Denise e Sirlene, por nossa amizade verdadeira. Vocês foram anjos que me socorreram nos momentos mais difíceis. Obrigada pela amizade e por tornarem a minha vida mais leve e feliz.

Aos amigos, Anderson Hollerbachklier, Carlos Jensen e Elias Borges, e às amigas, Mari Vieira e Zaine, pelo incentivo, apoio e amizade.

Às boas pessoas que passaram em minha vida ao longo desta caminhada e que me ensinaram sobre a química e sobre a vida. Àquelas que me ofereceram amizade, incentivo e apoio.

Ao senhor Romario e ao Vladimir pelo trabalho prestado.

Ao pessoal da oficina mecânica e do setor de eletrônica pela prontidão em ajudar.

Às secretárias: Paulete, Kátia e Lilian por toda a atenção, ajuda e paciência.

Aos órgãos de fomento: CNPQ, CAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro. Ao Departamento de Química (UFMG) e ao Département de Pharmacochimie Moléculaire (UJF/ CNRS) pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	1
CAPÍTULO I	
1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS	12
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
3.1 Síntese do metanossulfonato de 9-azidononila (39)	15
3.2 Síntese do 3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina (40)	16
3.3 Síntese do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41)	17
3.4 Síntese do metil <i>N</i> -[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato (42)	18
3.5 Síntese do metil <i>N</i> -[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]- <i>N</i> -[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato (43)	19
3.6 Síntese dos sais de Zincke: cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio (35) e cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxi)propil] piridínio (47)	20
3.7 Tentativa de síntese do composto 49 e síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-hidroxi)propil]piridínio (50) e do cloreto de 1-[9-[3-piridinopropanoxi]nonil]-3-(3-hidroxi)propil] piridínio (51)	22
3.8 Síntese dos sais de piridínio derivados de 40 e 43	26
3.8.1 Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxi carbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio (63) e do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-(9-azidononaciloxi) propil] piridínio (64)	26
3.8.2 Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio (65) e do iodeto de 1-(metil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil] piridínio (66)	27
3.9 Síntese do composto 67	28
3.10 Testes biológicos	30
3.10.1 Atividade antimalárica	30
3.10.2 Atividade leishmanicida	32
3.10.3 Atividade antimicrobiana	36
3.10.4 Atividade citotóxica	40
4 CONCLUSÕES	43

5	PARTE EXPERIMENTAL	45
5.1	Métodos gerais	45
5.2	Descrição dos experimentos de síntese	46
5.2.1	Síntese do 9-bromononan-1-ol (37)	46
5.2.2	Síntese do 9-azidononan-1-ol (38)	46
5.2.3	Síntese do metanossulfonato de 9-azidononila (39)	47
5.2.4	Síntese do 3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina (40)	48
5.2.5	Síntese do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41)	49
5.2.6	Síntese do metil <i>N</i> -[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil] β -alaninato (42) e do composto 45	50
5.2.7	Síntese do metil <i>N</i> -[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]- <i>N</i> -[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil] β -alaninato (43)	51
5.2.8	Preparação dos sais de Zincke	52
5.2.8.1	Metodologia geral	52
5.2.8.1.1	Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio (35)	53
5.2.8.1.2	Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxi)propil] piridínio (47)	54
5.2.9	Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-hidroxi)propil]piridínio (50)	55
5.2.10	Síntese do cloreto de 1-[9-[3-piridinopropanoxi]nonil]-3-(3-hidroxi)propil] piridínio (51)	56
5.2.11	Preparação dos sais de piridínio	57
5.2.11.1	Metodologia geral	57
5.2.11.1.1	Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio (63)	57
5.2.11.1.2	Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio (65)	58
5.2.11.1.3	Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil) piridínio (64)	59
5.2.11.1.4	Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil) piridínio (66)	60
5.2.12	Síntese do composto 67	60
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

CAPÍTULO II

1	INTRODUÇÃO	67
----------	-------------------	----

2	OBJETIVOS	78
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
3.1	Síntese do (-)-(S)-2-[2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(S)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-102]	81
3.1.1	Síntese do (-)-(S)-2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-113]	81
3.1.2	Síntese do (+)-(S)-2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)hex-5-enoato de metila [(+)-110]	82
3.1.3	Síntese do (-)-(S)-2-[2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(S)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-102]	83
3.2	Síntese do (+)-(R)-1-[(S)-2-amino-3-fenilpropanoil]pirrolidina-2-carboxilato de <i>terc</i> -butila [(+)-101]	84
3.3	Síntese do tetrapeptídeo 122	85
3.4	Síntese do (-)-(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-metil-6-propargildecahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-100]	85
3.5	Síntese de derivados fluorescentes de (-)-100 <i>via</i> reação do tipo “click”	86
3.5.1	Síntese da 3-azido-cumarina 125	87
3.5.2	Síntese da 3-azido-7-dietilaminocumarina 133	89
3.5.3	Síntese do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-hidroxi-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-134] e do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-(dietilamino)-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil decáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>] [1,4,7,10]tetraazaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-135]	90
3.6	Síntese do <i>S</i> -((7 <i>R</i>)-1-((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-hidroxi-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-3-il)-7-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-6-oxooctan-3-il) <i>O</i> -etil carbonoditioato (136) e do <i>S</i> -((7 <i>R</i>)-1-((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>] [1,4,7,10]tetraazaciclododecino-3-il)-7-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-6-oxooctan-3-il) <i>O</i> -etil carbonoditioato (137)	92
3.7	Síntese do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-((<i>R</i>)-7-hidroxi-6- <i>oxo</i> -octil)-6-metildecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetraazaciclo dodecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-145]	94
3.8	Síntese do (-)-(S)-4-[(3 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra- <i>oxo</i> tetradecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-3-il]pentanotiol [(-)-146]	95
3.8.1	Síntese do (+)-(2 <i>S</i>)-1-(metoxicarbonil)hex-4-enilcarbamato de <i>terc</i> -butila [(+)-155]	96
3.8.2	Síntese do (-)-(S)-4-[(3 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6,6-dimetil-	98

1,4,7,10-tetra-oxotetra decahidropirrolol[1,2- a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentil etanoato [(-)-147]	
3.8.3 Síntese do (-)-(S)-4-[(3S,9S,14aR)-9-benzil-6,6-dimetil- 1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolol[1,2- a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il] pentanotiol [(-)- 146]	100
3.9 Testes biológicos	101
3.9.1 Atividade anti- <i>Toxoplasma gondii</i>	101
3.9.2 Atividade antimalárica	103
4 CONCLUSÕES	105
5 PARTE EXPERIMENTAL	107
5.1 Métodos Gerais	107
5.2 Descrição dos experimentos de síntese	108
5.2.1 Preparação dos aminoácidos	108
5.2.1.1 Síntese do (2S,4S)-3-benzoil-4-metil-2-fenil-1,3- oxazolidin-5-ona (114)	108
5.2.1.2 Síntese do (+)-(2S,4S)-3-benzoil-4-metil-4- propargil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona [(+)-111]	109
5.2.1.3 Síntese do (-)-(S)-2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2- metilpent-4-inoato de metila [(-)-113]	110
5.2.1.4 Síntese do éster metílico da <i>N</i> -(<i>terc</i> - butoxycarbonil)-L-serina (116)	112
5.2.1.5 Síntese do éster metílico da <i>N</i> -(<i>terc</i> - butoxycarbonil)- <i>O</i> -(<i>p</i> -toluenosulfonil)-L-serina (117)	112
5.2.1.6 Síntese do éster metílico da <i>N</i> -(<i>terc</i> - butoxycarbonil)- β -iodoalanina (112)	113
5.2.1.7 Síntese do (+)-(S)-2-(<i>terc</i> - butoxicarbonilamino)hex-5-enoato de metila [(+)- 110]	114
5.2.1.8 Síntese da (S)- <i>N</i> -benzilprolina (150)	116
5.2.1.9 Síntese da (S)-2-[<i>N</i> -(<i>N</i> ² -benzilprolil)amino] benzofenona (151)	117
5.2.1.10 Síntese do complexo (+)-(S)-Glicina-níquel-(S)-2- [<i>N</i> -(<i>N</i> ² -benzilprolil)amino]benzofenona [(+)-152]	118
5.2.1.11 Síntese do complexo (+)-(S)-Glicina-níquel-(S)-2- [<i>N</i> -(<i>N</i> ² -benzilprolil)amino]benzofenona-pent-1- eno [(+)-153]	119
5.2.1.12 Síntese do (+)-(2S)-1-(metoxicarbonil)hex-4-enil carbamato de <i>terc</i> -butila [(+)-155]	120
5.2.2 Preparação dos dipeptídeos	122
5.2.2.1 Síntese do (+)-(R)-1-[(S)-2-amino-3- fenilpropanoil] pirrolidina-2-carboxilato de <i>terc</i> - butila [(+)-101]	122
5.2.2.2 Síntese dos dipeptídeos (-)-102 e (-)-148	123
5.2.2.2.1 Metodologia geral	123

5.2.2.2.1.1	Síntese do (-)-(<i>S</i>)-2-[2-(<i>terc</i> -butoxi carbonilamino)hex-5-enamido]-(<i>S</i>)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)102]	124
5.2.2.2.1.2	Síntese do (-)-(<i>S</i>)-2-[2-(<i>terc</i> -butoxi carbonilamino)hept-6-enamido]-2-metil propanoato de butila [(-)-149]	125
5.2.3	Preparação dos tetrapeptídeos	126
5.2.3.1	Metodologia Geral	126
5.2.3.1.1	Síntese do tetrapeptídeo 122	127
5.2.3.1.2	Síntese do tetrapeptídeo 159	128
5.2.4	Preparação dos ciclotetrapeptídeos	129
5.2.4.1	Metodologia geral	129
5.2.4.1.1	Síntese do (-)-(<i>3S,6S,9S,14aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-metil-6-propargildecáhidro pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclo dodecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-100]	130
5.2.4.1.2	Síntese do (-)-(<i>3S,9S,14aR</i>)-9-benzil-3-(pent-3-enil)-6,6-dimetildecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-148]	131
5.2.5	Preparação de derivados do ciclotetrapeptídeo (-)-148	132
5.2.5.1	Síntese do (-)-(<i>S</i>)-4-[(<i>3S,9S,14aR</i>)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra- <i>oxo</i> tetradecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentil etanoato [(-)-147]	132
5.2.5.2	Síntese do (-)-(<i>S</i>)-4-[(<i>3S,9S,14aR</i>)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra- <i>oxo</i> tetradecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentanotiol [(-)-146]	133
5.2.6	Preparação das azido-cumarinas	135
5.2.6.1	Síntese da 3-azido-cumarina	125
5.2.6.2	Síntese da 3-azido-7-dietilaminocumarina	133
5.2.7	Preparação de derivados do ciclotetrapeptídeo (-)-100	138
5.2.7.1	Síntese do (<i>3S,6S,9S,14aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-hidroxi-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-134] e do (<i>3S,6S,9S,14aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-(dietilamino)-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecáhidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-135]	138
5.2.7.2	Síntese do <i>S</i> -((<i>7R</i>)-1-((<i>3S,6S,9S,14aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-hidroxi-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetra- <i>oxo</i> tetradecáhidro pirrolo[1,2-	141

	<i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-6- <i>oxo</i> -octan-3-il) <i>O</i> -etil carbonoditioato (136) e do <i>S</i> -((7 <i>R</i>)-1-((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrol[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-6- <i>oxo</i> -octan-3-il) <i>O</i> -etil carbonoditioato (137)	
5.2.7.3	Síntese do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2- <i>oxo</i> -2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-((<i>R</i>)-7-hidroxi-6- <i>oxo</i> -octil)-6-metildecahidropirrol[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclo dodecino-1,4,7,10-tetraona[(-)-145]	144
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	146
7	ANEXOS	
7.1	CAPÍTULO 1	151
7.2	CAPÍTULO 2	185

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Atividade antimalárica de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alquilpiridínicos.	31
Tabela 2	Efeitos de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alquilpiridínicos sobre a forma promastigota de espécies de <i>Leishmania</i> , sobre macrófagos e índice de seletividade.	33
Tabela 3	Efeitos de análogos de alcaloides marinhos 3-alquilpiridínicos sobre a forma amastigota de <i>L. amazonensis</i> .	36
Tabela 4	Concentração Inibitória Mínima (CIM) de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alquilpiridínicos.	38
Tabela 5	Perfil citotóxico <i>in vitro</i> de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alquilpiridínicos contra células humanas de carcinoma de cólon (RKO) e células de melanona (SK-MEL-28).	41
Tabela 6	Atividade anti- <i>Toxoplasma gondii</i> de novos análogos do ciclotetrapeptídeo FR235222.	102
Tabela 7	Atividade antimalárica e citotoxicidade do composto (-)- 146 .	104
Tabela 8	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do 9-bromononan-1-ol (37) e dos seus derivados 38 e 39 (200 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	168
Tabela 9	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do 9-bromononan-1-ol (37) e dos seus derivados 38 e 39 (50,32 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	169
Tabela 10	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do 3-(3-[9-azido nonaciloxi]propil)piridina (40) e dos seus derivados 64 , 66 e 67 (200 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	170
Tabela 11	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do 3-(3-[9-azido nonaciloxi]propil)piridina (40) e dos seus derivados 64 , 66 e 67 (50,32 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	171
Tabela 12	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41) e dos seus derivados 42 e 45 (200 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	173
Tabela 13	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41) e dos seus derivados 42 e 45 (50,32 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	175
Tabela 14	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do metil N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]β-alaninato (43) (200 MHz, CDCl ₃) e dos seus derivados 35 (200 MHz, CD ₃ OD), 63 e 65 (200 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	177

Tabela 15	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do metil N-[(1,1-dimetil etoxi)carbonil]-N-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]β-alaninato (43) (50,32 MHz, CDCl ₃) e dos seus derivados 35 (50,32 MHz, CD ₃ OD), 63 e 65 (50,32 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	179
Tabela 16	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxiopropil) piridínio (47) e dos seus derivados 50 (200 MHz, D ₂ O) e 51 (400 MHz, D ₂ O), δ (ppm).	181
Tabela 17	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxiopropil) piridínio (47) e dos seus derivados 50 (50,32 MHz, D ₂ O) e 51 (100 MHz, D ₂ O), δ (ppm).	183
Tabela 18	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H dos compostos 114 e (+)-111 , do aminoácido (-)-113 e do dipeptídeo (-)-102 (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	211
Tabela 19	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C dos compostos 114 e (+)-111 , do aminoácido (-)-113 e do dipeptídeo (-)-102 (100,64 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	213
Tabela 20	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do composto 116 e dos seus derivados 117 , 112 e do aminoácido (+)-110 (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm)	215
Tabela 21	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do composto 116 e dos seus derivados 117 , 112 e do aminoácido (+)-110 (100,64 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	216
Tabela 22	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do composto 150 (400 MHz, CD ₃ OD) e dos seus derivados 151 (400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD), (+)-152 , (+)-153 e do aminoácido (+)-155 (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	217
Tabela 23	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do composto 150 (100,64 MHz, CD ₃ OD) e dos seus derivados 151 (100,64 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD), (+)-152 , (+)-153 e do aminoácido (+)-155 (100,64 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	219
Tabela 24	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H dos dipeptídeos (+)-101 e (+)-149 (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	221
Tabela 25	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C dos dipeptídeos (+)-101 e (+)-149 (100,64 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	222
Tabela 26	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H do ciclotetrapeptídeo (-)-148 e dos seus derivados (-)-147 e (-)-146 (400 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	224
Tabela 27	Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C do ciclotetrapeptídeo (-)-148 e dos seus derivados (-)-147 e (-)-146 (100,64 MHz, CDCl ₃), δ (ppm).	226

Tabela 28	Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do ciclotetrapeptídeo (-)- 100 e dos seus derivados (-)- 134 e 136 (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm).	228
Tabela 29	Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do ciclotetrapeptídeo (-)- 100 e dos seus derivados (-)- 134 e 136 (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm).	231
Tabela 30	Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos compostos (-)- 135 , 137 e (-)- 145 derivados do ciclotetrapeptídeo (-)- 100 (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm).	234
Tabela 31	Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos compostos (-)- 135 , 137 e (-)- 145 derivados do ciclotetrapeptídeo (-)- 100 (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm).	237

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Alcaloides naturais empregados como fármacos.	2
Figura 2	Estrutura química da ecteinascidina 743.	3
Figura 3	Alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos.	4
Figura 4	Alcaloides 3-alquilpiridínicos cíclicos.	5
Figura 5	Exemplos de alcaloides marinhos bioativos.	10
Figura 6	Equilíbrios envolvidos na reação de <i>O</i> -alquilação por catálise via transferência de fase.	17
Figura 7	Compostos obtidos durante a síntese de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos.	43
Figura 8	Nucleossomo (adaptado - RUVINSKY, 2011).	67
Figura 9	Equilíbrio dinâmico da cromatina (adaptado - DO; RIZVI, 2011).	68
Figura 10	Inibidores das histonas desacetilases (iHDACs).	70
Figura 11	Ciclotetrapeptídeos: FR235222 e seus derivados (iHDACs).	71
Figura 12	Sítio ativo das enzimas HDACs (FURUMAI <i>et al.</i> , 2001).	71
Figura 13	Ciclotetrapeptídeo inibidor de HDAC sem função quelante de Zn ²⁺ (VICKERS <i>et al.</i> , 2012).	72
Figura 14	Hidrólise do Largazol (LIU <i>et al.</i> , 2010).	75
Figura 15	Ciclotetrapeptídeos “análogos de primeira geração” de FR235222 (TRAORE, 2012).	77
Figura 16	Estrutura do bloco construtor “universal” (-)- 100 para a síntese de novos análogos de FR235222.	78
Figura 17	Forma cística (bradizoítos) de <i>T. gondii</i> permeada com uma solução de (-)- 145 (c = 3,7 µM) durante 4 horas.	120
Figura 18	Bloco construtor “universal” para a síntese de novos análogos de FR235222.	105
Figura 19	Ciclotetrapeptídeos (-)- 146 e (-)- 145 inéditos.	106
Figura 20	Espectro de RMN de ¹ H do composto 37 (200 MHz, CDCl ₃).	151
Figura 21	Espectro de RMN de ¹³ C do composto 37 (50,32 MHz, CDCl ₃).	151
Figura 22	Espectro de RMN de ¹ H do composto 38 (200 MHz, CDCl ₃).	152
Figura 23	Espectro de RMN de ¹³ C do composto 38 (50,32 MHz, CDCl ₃).	152
Figura 24	Espectro de RMN de ¹ H do composto 39 (200 MHz, CDCl ₃).	153

Figura 25	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 39 (50,32 MHz, CDCl_3).	153
Figura 26	Espectro de RMN de ^1H do composto 40 (200 MHz, CDCl_3).	154
Figura 27	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 40 (50,32 MHz, CDCl_3).	154
Figura 28	Espectro de RMN de ^1H do composto 41 (200 MHz, CDCl_3).	155
Figura 29	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 41 (50,32 MHz, CDCl_3).	155
Figura 30	Espectro de RMN de ^1H do composto 42 (200 MHz, CDCl_3).	156
Figura 31	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 42 (50,32 MHz, CDCl_3).	156
Figura 32	Espectro de RMN de ^1H do composto 45 (200 MHz, CDCl_3).	157
Figura 33	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 45 (50,32 MHz, CDCl_3).	157
Figura 34	Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (200 MHz, CDCl_3).	158
Figura 35	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 43 (50,32 MHz, CDCl_3).	158
Figura 36	Espectro de RMN de ^1H do composto 35 (200 MHz, CD_3OD).	159
Figura 37	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 35 (50,32 MHz, CD_3OD).	159
Figura 38	Espectro de RMN de ^1H do composto 47 (200 MHz, D_2O).	160
Figura 39	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 47 (50,32 MHz, D_2O).	160
Figura 40	Espectro de RMN de ^1H do composto 50 (200 MHz, D_2O).	161
Figura 41	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 50 (50,32 MHz, D_2O).	161
Figura 42	Espectro de RMN de ^1H do composto 51 (400 MHz, D_2O).	162
Figura 43	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 51 (100,64 MHz, D_2O).	162
Figura 44	Espectro de RMN de ^1H do composto 63 (200 MHz, CDCl_3).	163
Figura 45	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 63 (50,32 MHz, CDCl_3).	163
Figura 46	Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (400 MHz, CDCl_3).	164
Figura 47	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 65 (100,64 MHz, CDCl_3).	164
Figura 48	Espectro de RMN de ^1H do composto 64 (400 MHz, CDCl_3).	165
Figura 49	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 64 (100,64 MHz, CDCl_3).	165

Figura 50	Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (200 MHz, CDCl_3).	166
Figura 51	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 66 (100,64 MHz, CDCl_3).	166
Figura 52	Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (200 MHz, CDCl_3).	167
Figura 53	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 67 (50,32 MHz, CDCl_3).	167
Figura 54	Espectro de RMN de ^1H do composto 114 (400 MHz, CDCl_3).	185
Figura 55	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 114 (100,64 MHz, CDCl_3).	185
Figura 56	Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 111 (400 MHz, CDCl_3).	186
Figura 57	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)- 111 (100,64 MHz, CDCl_3).	186
Figura 58	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 113 (400 MHz, CDCl_3).	187
Figura 59	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 113 (100,64 MHz, CDCl_3).	187
Figura 60	Espectro de RMN de ^1H do composto 116 (400 MHz, CDCl_3).	188
Figura 61	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 116 (100,64 MHz, CDCl_3).	188
Figura 62	Espectro de RMN de ^1H do composto 117 (400 MHz, CDCl_3).	189
Figura 63	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 117 (100,64 MHz, CDCl_3).	189
Figura 64	Espectro de RMN de ^1H do composto 112 (400 MHz, CDCl_3).	190
Figura 65	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 112 (100,64 MHz, CDCl_3).	190
Figura 66	Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 110 (400 MHz, CDCl_3).	191
Figura 67	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)- 110 (100,64 MHz, CDCl_3).	191
Figura 68	Espectro de RMN de ^1H do composto 150 (400 MHz, CD_3OD).	192
Figura 69	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 150 (100,64 MHz, CD_3OD).	192
Figura 70	Espectro de RMN de ^1H do composto 151 (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$).	193
Figura 71	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 151 (100,64 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$).	193
Figura 72	Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 152 (400 MHz, CDCl_3).	194

Figura 73	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto (+)- 152 (100,64 MHz, CDCl_3).	194
Figura 74	Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 153 (400 MHz, CDCl_3).	195
Figura 75	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)- 153 (100,64 MHz, CDCl_3).	195
Figura 76	Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 155 (400 MHz, CDCl_3).	196
Figura 77	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)- 155 (100,64 MHz, CDCl_3).	196
Figura 78	Espectro de RMN de ^1H do composto (+)- 101 (400 MHz, CDCl_3).	197
Figura 79	Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto (+)- 101 (100,64 MHz, CDCl_3).	197
Figura 80	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 102 (400 MHz, CDCl_3).	198
Figura 81	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 102 (100,64 MHz, CDCl_3).	198
Figura 82	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 149 (400 MHz, CDCl_3).	199
Figura 83	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 149 (100,64 MHz, CDCl_3).	199
Figura 84	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 100 (400 MHz, CDCl_3).	200
Figura 85	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 100 (100,64 MHz, CDCl_3).	200
Figura 86	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 148 (400 MHz, CDCl_3).	201
Figura 87	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 148 (100,64 MHz, CDCl_3).	201
Figura 88	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 147 (400 MHz, CDCl_3).	202
Figura 89	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 147 (100,64 MHz, CDCl_3).	202
Figura 90	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)- 146 (400 MHz, CDCl_3).	203
Figura 91	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)- 146 (100,64 MHz, CDCl_3).	203
Figura 92	Espectro de RMN de ^1H do composto 125 (400 MHz, DMSO).	204
Figura 93	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 125 (100,64 MHz,	204

	DMSO).	
Figura 94	Espectro de RMN de ^1H do composto 133 (400 MHz, CDCl_3).	205
Figura 95	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 133 (100,64 MHz, CDCl_3).	205
Figura 96	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-134 (400 MHz, CDCl_3).	206
Figura 97	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-134 (100,64 MHz, CDCl_3).	206
Figura 98	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-135 (400 MHz, CDCl_3).	207
Figura 99	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-135 (100,64 MHz, CDCl_3).	207
Figura 100	Espectro de RMN de ^1H do composto 136 (400 MHz, CDCl_3).	208
Figura 101	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 136 (100,64 MHz, CDCl_3).	208
Figura 102	Espectro de RMN de ^1H do composto 137 (400 MHz, CDCl_3).	209
Figura 103	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 137 (100,64 MHz, CDCl_3).	209
Figura 104	Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-145 (400 MHz, CDCl_3).	210
Figura 105	Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-145 (100,64 MHz, CDCl_3).	210

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Síntese da viscosalina (SHOREY, LEE e BALDWIN, 2007).	7
Esquema 2	Síntese da viscosamina (TIMM, MORDHORST e KÖCK, 2010).	9
Esquema 3	Síntese de análogo oxigenado de alcaloide macrocíclico 22 (VIANA, 2008).	11
Esquema 4	Análise retrossintética para obtenção de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos.	12
Esquema 5	Rota para a síntese de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos.	14
Esquema 6	Síntese do metanossulfonato de 9-azidononila 39 .	15
Esquema 7	Síntese da 3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina 40 .	17
Esquema 8	Síntese do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino 41 .	18
Esquema 9	Síntese do metil <i>N</i> -[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato 42 .	18
Esquema 10	Síntese do metil <i>N</i> -[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]- <i>N</i> -[9-[3-(3-piridinil) propoxi]nonil]- β -alaninato 43 .	19
Esquema 11	Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxi carbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio 35 .	20
Esquema 12	Representação esquemática da substituição aromática nucleofílica (S_NAr).	21
Esquema 13	Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxipropil) piridínio 47 .	21
Esquema 14	Reação de Zincke empregando a amina 41 .	22
Esquema 15	Sequencia de reações proposta para a reação de Zincke.	23
Esquema 16	Possíveis produtos da reação de <i>N</i> -alquilação entre 43 e 61 .	24
Esquema 17	Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-hidroxipropil) piridínio 50 .	25
Esquema 18	Síntese do cloreto de 1-[9-[3-piridinopropanoxi]nonil]-3-(3-hidroxi propil) piridínio 51 .	26
Esquema 19	Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxi carbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio 63 .	26
Esquema 20	Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil) piridínio 64 .	27

Esquema 21	Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil] piridínio 65 .	27
Esquema 22	Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil) piridínio 66 .	22
Esquema 23	Síntese do composto 67 .	28
Esquema 24	Representação de proposta mecanística para a reação do tipo “click”.	29
Esquema 25	Síntese de FR235222 (XIE <i>et al.</i> , 2005).	73
Esquema 26	Síntese do aminoácido modificado 80 empregando reação de metátese (XIE <i>et al.</i> , 2005).	73
Esquema 27	Estratégia para síntese do largazol (YING <i>et al.</i> , 2008).	74
Esquema 28	Síntese convergente do cicloterapeptídeo 96 (TRAORE, 2012).	75
Esquema 29	Síntese de “análogos de primeira geração” de FR235222 e do largazol (TRAORE, 2012).	76
Esquema 30	Análise retrossintética para obtenção do bloco construtor “universal” (-)- 100 .	79
Esquema 31	Reações para funcionalização do bloco construtor “universal” (-)- 100 .	79
Esquema 32	Análise retrossintética para obtenção do dipeptídeo (-)- 102 .	80
Esquema 33	Análise retrossintética para obtenção do dipeptídeo(+)- 101 .	80
Esquema 34	Síntese do (-)-(S)-2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)- 113].	81
Esquema 35	Síntese do (+)-(S)-2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)hex-5-enoato de metila [(+)- 110].	82
Esquema 36	Síntese do (-)-(S)-2-[2-(<i>terc</i> -butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(S)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)- 102].	84
Esquema 37	Síntese do (+)-(R)-1-[(S)-2-amino-3-fenilpropanoil]pirrolidina-2-carboxilato de <i>terc</i> -butila [(+)- 101].	84
Esquema 38	Síntese do tetrapeptídeo 122 .	85
Esquema 39	Síntese do (-)-(3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-metil-6-propargildecahidropirrol[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)- 100].	86
Esquema 40	Síntese de derivados fluorescentes de (-)- 100 .	87
Esquema 41	Síntese da 3-azido-cumarina 125 .	88
Esquema 42	Proposta para a conversão de sais de diazônio em azida (BRÄSE <i>et al.</i> , 2005).	89

Esquema 43	Síntese da 3-azido-7-dietilaminocumarina 133 .	89
Esquema 44	Síntese do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil decahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)- 134] e do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil decahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclo dodecino-1,4,7,10-tetraona [(-)- 135].	91
Esquema 45	Preparação de xantatos e seu uso na adição radicalar a alcenos (DE GREEF; ZARD, 2007).	92
Esquema 46	Síntese do xantato 143 .	93
Esquema 47	Síntese do <i>S</i> -((7 <i>R</i>)-1-((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-6-oxo-octan-3-il) <i>O</i> -etil carbonoditioato (136) e do <i>S</i> -((7 <i>R</i>)-1-((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi) -6-oxooctan-3-il) <i>O</i> -etil carbonoditioato (137).	94
Esquema 48	Síntese do (3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-((<i>R</i>)-7-hidroxi-6-oxo-octil)-6-metil decahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclo dodecino-1,4,7,10-tetraona [(-)- 145].	95
Esquema 49	Análise retrossintética para a obtenção do ciclotetrapeptídeo inédito (-)- 146 .	96
Esquema 50	Síntese do (+)-(2 <i>S</i>)-1-(metoxicarbonil)hex-4-enilcarbamato de <i>tert</i> -butila [(+)- 155].	97
Esquema 51	Síntese do (-)-(S)-4-[(3 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclo dodecin-3-il]pentil etanotioato [(-)- 147].	99
Esquema 52	Síntese do (-)-(S)-4-[(3 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,14 <i>aR</i>)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4,7,10]tetra-azaciclo dodecin-3-il]pentanotiol [(-)- 147].	100

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Ac	acetila
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrila)
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonila
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butila
Bu	butila
Bz	benzila
CCD	cromatografia em camada delgada
CCS	cromatografia em coluna de sílica
CNRS/ UJF	Centre National de la Recherche Scientifique/ Université Joseph Fourier
conc.	concentrado
d	duplete
δ	deslocamento químico
Δ	aquecimento
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DEPT 135	intensificação sem distorção por transferência de polarização (distortionless enhancement by polarization transfer)
DHP	di-hidropiridina
DIEA ou <i>i</i> -Pr ₂ NEt	etildisopropilamina
DLP	peróxido de lauroíla
4-DMAP	4-dimetil-aminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DNP	2,4-dinitrofenila
DTT	1,4-ditio-DL-treitol ou (2 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)-1,4-bis-sulfanilbutano-2,3-diol
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etila
F.M.	fórmula molecular
Fmoc	Fluoren-9-ilmetiloxycarbonil

HATU	hexafluorofosfato de 2-(1-H-7-azabenzotriazol-1-ila)-1,1,3,3-tetrametilurônio
HMDS	hexametildisilazano
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
LDA	diisopropil amideto de lítio
m	múltiplo
<i>m</i> -CPBA	ácido meta-cloro-perbenzóico
Me	metila
M.M.	massa molecular
MsCl	cloreto de mesila
N	normalidade
NH(Boc) ₂	di- <i>terc</i> -butil iminodicarboxilato
p.	página
pH	potencial Hidrogeniônico
PPTS	<i>p</i> -toluenossulfonato de piridínio
p/v	peso por volume
q	quarteto
qui.	quinteto
RMN	R essonância M agnética N uclear
s	simpleto
sl	simpleto largo
t	tripleto
t. a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetrabutílamônio
TBDMSCl	cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila
TBDPSCI	cloreto de <i>terc</i> -butildifenilsilila
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TMSCl	cloreto de tetrametilsilila

TsCl	cloreto de tosila
UFMG	Universidade F ederal de M inas G erais
UFJF	Universidade F ederal de J uiz de F ora
UV	ultravioleta
$\bar{\nu}$	número de onda

RESUMO

Esta tese está dividida em dois capítulos. O capítulo I refere-se à síntese e avaliação biológica de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos. O capítulo II trata da síntese e avaliação biológica de análogos do ciclotetrapeptídeo FR235222.

Os alcaloides marinhos são uma classe de substâncias que tem apresentado uma variedade de atividades biológicas que os tornam fármacos em potencial. No presente trabalho, foram obtidos análogos oxigenados de alcaloides 3-alquilpiridínicos, que foram avaliados quanto às atividades antimalárica, leishmanicida, antimicrobiana e antitumoral. Em todos os testes biológicos realizados, alguns dos compostos testados apresentaram-se ativos. Por outro lado, revelaram-se citotóxicos sobre linhagens de células humanas. Os compostos obtidos representam uma matriz promissora para o planejamento de novos análogos ativos e não-citotóxicos sobre células humanas.

O ciclotetrapeptídeo FR235222, um produto natural, e alguns de seus derivados sintéticos tem apresentado atividade inibidora de histonas desacetilases (iHDACs). Essas substâncias, por meio de mecanismos epigenéticos, apresentaram atividade potente e seletiva contra o *Toxoplasma gondii* sendo também agentes promissores contra o *Plasmodium falciparum*, ambos parasitos do filo *Apicomplexa* causadores da toxoplasmose e da malária, respectivamente. Neste trabalho foi sintetizado um ciclotetrapeptídeo bifuncionalizado que poderá permitir o acesso rápido a um grande número de novos análogos de FR235222. Foram também sintetizados análogos de FR235222 inéditos que foram avaliados quanto à atividade anti-*Toxoplasma gondii* e antimalárica *in vitro*. Um dos análogos obtidos mostrou-se ativo contra o *Toxoplasma gondii* em concentração nanomolar, além de citotóxico para células humanas. Esse mesmo análogo demonstrou ser uma sonda biológica, devido à sua fluorescência elevada e alta penetração na forma cística (bradizoítos) do parasito *Toxoplasma gondii*, revelando-se como uma nova ferramenta para identificação de mecanismos de penetração celular de derivados de FR235222 e/ou epigenéticos.

ABSTRACT

This thesis is divided into two chapters. The chapter I refers to the synthesis and biological evaluation of oxygenated analogues of marine 3-alkylpyridine alkaloids. The chapter II deals with the synthesis and biological evaluation of analogues of the cyclic tetrapeptide FR235222.

The marine alkaloids are a class of substances that have shown a variety of biological activities that make them potential drugs. In the present study, were obtained oxygenated analogues of 3-alkylpyridine alkaloids, which were tested for antimalarial, antileishmanial, antimicrobial and antitumor activities. In all the biological tests performed, some of the tested compounds showed to be active but also proved to be cytotoxic for human cells lines. The compounds obtained represent a promising matrix for the design of new non-cytotoxic analogues to human cells.

The cyclic tetrapeptide FR235222, a natural product, and some of its synthetic derivatives have shown inhibitory activity of histone deacetylases. These inhibitors, by epigenetic mechanisms, presented potent and selective activity against *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium falciparum*, both parasites of the phylum *Apicomplexa*, which cause toxoplasmosis and malaria, respectively. In this work, we synthesized a bifunctionalized cyclic tetrapeptide which can allow quick access to a large number of new analogues of FR235222. Additionally, we synthesized new analogues of FR235222 which were evaluated for anti-*Toxoplasma gondii* and antimalarial activity *in vitro*. One of the analogues obtained was active against *Toxoplasma gondii* at nanomolar concentrations, and cytotoxic to human cells. This same analogue can be used as a biological probe due to its high fluorescence and high penetration in the cystic form (bradyzoites) of the parasite *Toxoplasma gondii*.

INTRODUÇÃO GERAL

A natureza, de forma geral, tem produzido a maioria das substâncias orgânicas conhecidas. Os metabólitos secundários produzidos por plantas, organismos marinhos, fungos e bactérias são uma fonte importante para a descoberta de novas substâncias químicas que são candidatas a fármacos. Antes da década de 1990, o princípio ativo de cerca de 80% dos medicamentos vendidos era isolado a partir de produtos naturais ou era análogo sintético desses. Como exemplos, podem-se citar os antibióticos (penicilina, tetraciclina, eritromicina), os antimaláricos (quinina, artemisinina) e os anticancerígenos (taxol, doxorubicina).

O trabalho desta tese consistiu na síntese e avaliação biológica de substâncias inspiradas em produtos de origem natural que são biologicamente ativos.

Na primeira parte deste trabalho, realizou-se a síntese e a avaliação biológica de novos análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos, uma vez que alcaloides marinhos pertencentes a esta classe, como a teonalidina C e a viscosalina são substâncias biologicamente ativas. As substâncias sintetizadas foram testadas para avaliação de atividades antimalárica, leishmanicida, antimicrobiana e antitumoral.

Na segunda parte deste trabalho, realizou-se a síntese de ciclotetrapeptídeos análogos de FR235222, um produto natural isolado a partir do caldo de fermentação de fungos da espécie *Acremonium*, que teve primeiramente suas propriedades anticancerígenas conhecidas e, posteriormente, uma atividade antiparasitária relatada. Este produto natural apresentou excelente atividade anti-*Toxoplasma gondii*, tendo como alvo identificado para essa ação a enzima HDAC3 do *Toxoplasma gondii* (Tg.HDAC3). Assim, neste trabalho a síntese de novos análogos de FR235222 foi realizada visando à obtenção de compostos ativos e seletivos contra parasitos do filo *Apicomplexa* como o *Toxoplasma gondii* e o *Plasmodium falciparum*, por meio da inibição de histonas desacetilases (HDACs). Esses compostos também deveriam apresentar fluorescência afim de que pudessem ser utilizados como sondas biológicas. Dessa forma, poderiam auxiliar na elucidação dos mecanismos de penetração nos parasitos e da atividade antiparasitária.

CAPÍTULO I

**Estudos para a síntese e avaliação biológica de análogos oxigenados de
alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos**

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Importância dos alcaloides marinhos

Alcaloides são compostos nitrogenados que ocorrem naturalmente em plantas, microrganismos, organismos marinhos e animais. Diferem de aminoácidos, peptídeos, proteínas, nucleotídeos, ácidos nucleicos, aminoaçúcares e antibióticos (MOSS; SMITH; TAVERNIER, 1995). Os alcaloides tem apresentado, ao longo de sua descoberta e estudo, atividades biológicas significativas, o que torna esses compostos, muitas vezes, úteis como fármacos (Figura 1) ou sondas biológicas para estudos fisiológicos. Em decorrência da necessidade de descoberta de novos fármacos para o tratamento de doenças em todo o mundo, a importância dos alcaloides bioativos tem aumentado devido à sua potencial aplicação na quimioterapia (KURAMOTO; ARIMOTO; UEMURA, 2004).

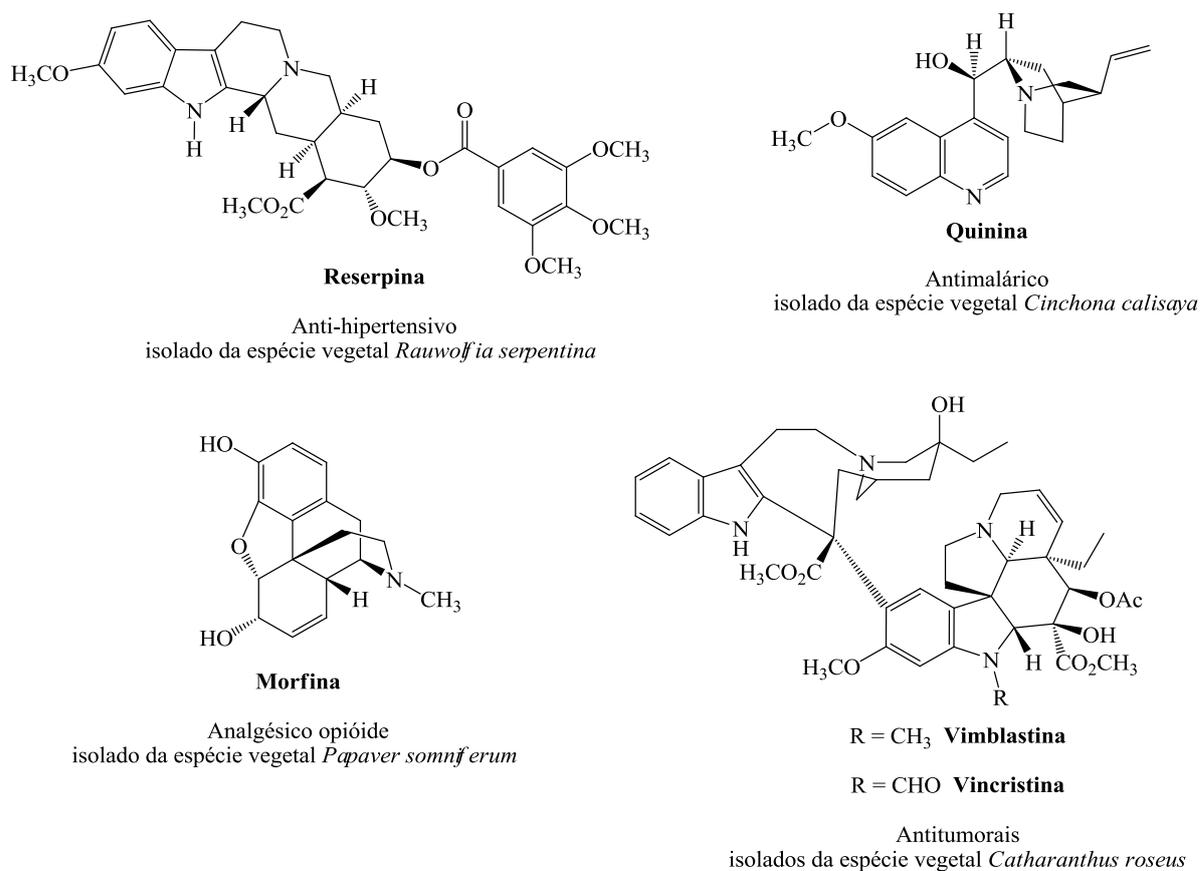


Figura 1 – Alcaloides naturais empregados como fármacos.

Até metade da década de 60, investigações químicas sobre produtos naturais marinhos praticamente não existiam na literatura (MANN, 2002). Entretanto, a partir dos anos 90 houve um grande crescimento nesta área e novas substâncias foram isoladas a partir de microrganismos, esponjas, corais e invertebrados marinhos (PROKSCH; EDRADA; EBEL, 2002). As esponjas marinhas, por exemplo, produzem uma larga variedade de metabólitos secundários em seus organismos relativamente simples. A toxicidade de extratos brutos de esponjas tem sido bem documentada em diversos programas de triagem de atividades biológicas, os quais demonstraram atividades citotóxicas, ictiotóxicas, antibacterianas, antifúngicas, neurotóxicas e tóxicas de uma forma geral (ALMEIDA; BERLINK, 1997).

Dentre as inúmeras classes de substâncias isoladas do meio marinho, merecem destaque os alcaloides, sendo que a maioria deles apresenta atividade citotóxica. Dentre mais de 300 patentes depositadas para produtos de origem marinha com potencial ação anticancerígena, cerca de 33% delas eram de alcaloides (FRENZ; KOHL; KERR, 2004). Como exemplo, pode-se citar a ecteinascidina 743 (Figura 2) que se encontra em estágio avançado de testes clínicos para o tratamento de neoplasias (CARBONERO *et al.*, 2004).

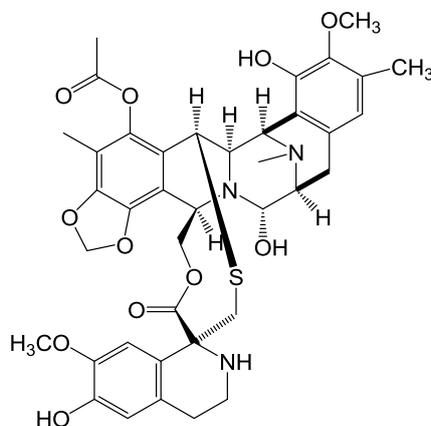


Figura 2 – Estrutura química da ecteinascidina 743.

1.2 – Alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos

Dentre os alcaloides marinhos de estrutura química mais simples já obtidos, destacam-se os alcaloides do tipo 3-alkilpiridínicos (Figura 3), uma família de substâncias isoladas de esponjas da ordem *Haplosclerida* (gêneros *Haliclona*, *Xestospongia*, *Amphimedon* e *Niphates*).

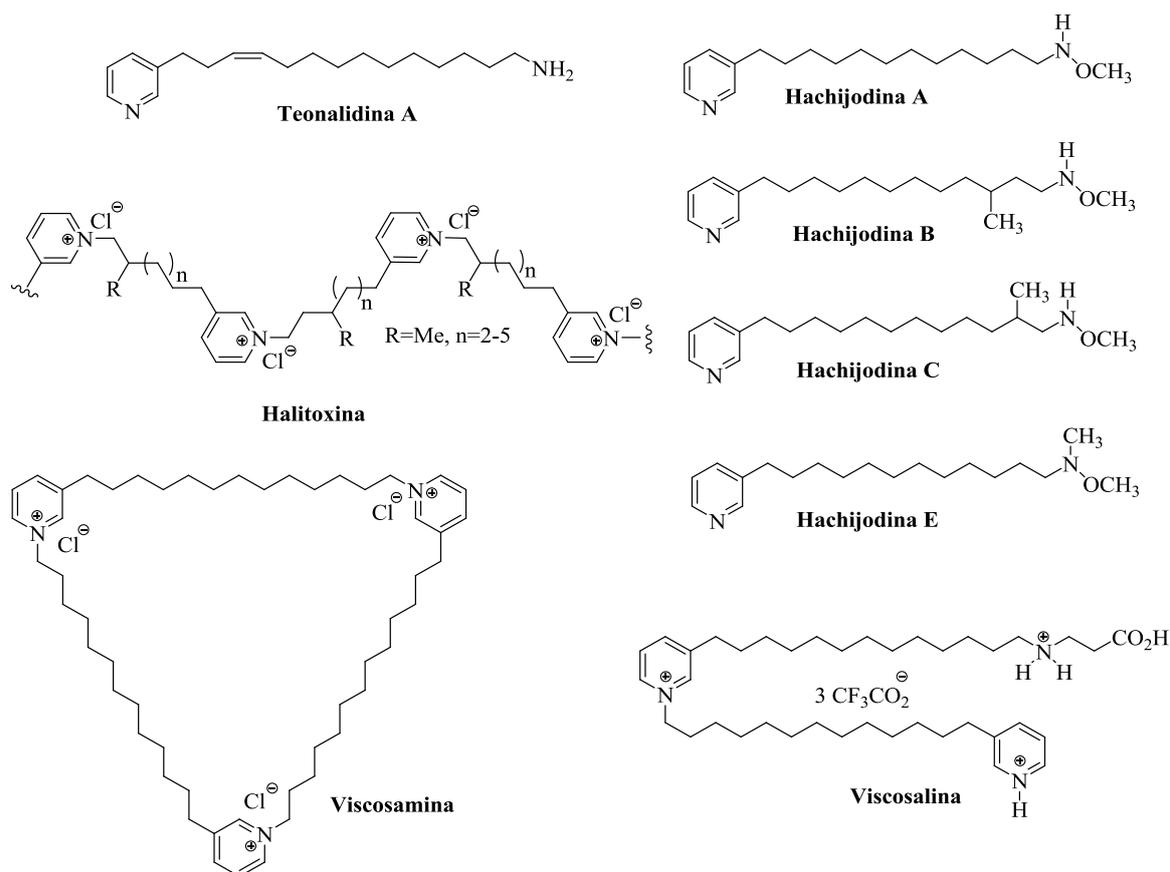


Figura 3 – Alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos.

O mais simples dos alcaloides 3-alkilpiridínicos é representado pela teonalidina A, uma substância isolada de esponjas do gênero *Niphates sp* (KOBAYASHI; MURAYAMA; OHIZUMI, 1989) e que é constituída, quimicamente, por um núcleo piridínico substituído na posição 3 por uma cadeia contendo quatorze átomos de carbono. Há relatos de vários análogos naturais para esse composto como, por exemplo, a viscosalina, isolada de esponjas da espécie *Haliclona viscosa* (VOLK; KÖCK, 2004). Ainda, como análogos naturais da família dos “alcaloides 3-

alquilpiridínicos”, tem-se o grupo representado pelas hachijodinas A, B, C e E (Figura 3, p. 4), substâncias isoladas de esponjas dos gêneros *Xestospongia* e *Amphimedon* (TSUKAMOTO *et al.*, 2000). Outro grupo de alcaloides marinhos dessa família são os polipiridínicos, como a halitoxina, que também foram isolados de esponjas, principalmente do gênero *Amphimedon* (SCHMITZ; HOLLENBEAK; CAMPBELL, 1978). E há o grupo dos alcaloides macrocíclicos, contendo dois ou mais núcleos piridínicos, como a viscosamina, também isolada de esponjas da espécie *Haliclona viscosa* (VOLK; KÖCK, 2003).

Os alcaloides isolados de esponjas marinhas da ordem *Haplosclerida*, apresentam uma diversidade de atividades biológicas (ALMEIDA; BERLINK, 1997). Por exemplo, o alcaloide viscosalina **11** (Esquema 1, p. 7) apresentou atividade antimicrobiana contra diversas bactérias (VOLK; KÖCK, 2004), a teonalidina C (Figura 4) apresentou atividade antineoplásica (KOBAYASHI; MURAYAMA; OHIZUMI, 1989) e a araguspongina C (Figura 4) apresentou atividade leishmanicida contra formas promastigotas, bem como amastigotas, quando na concentração de 100 µg/mL (DUBE *et al.*, 2007). Essa bioatividade diversificada dos alcaloides marinhos tem despertado grande interesse no isolamento desses compostos, bem como na síntese destes e de possíveis análogos.

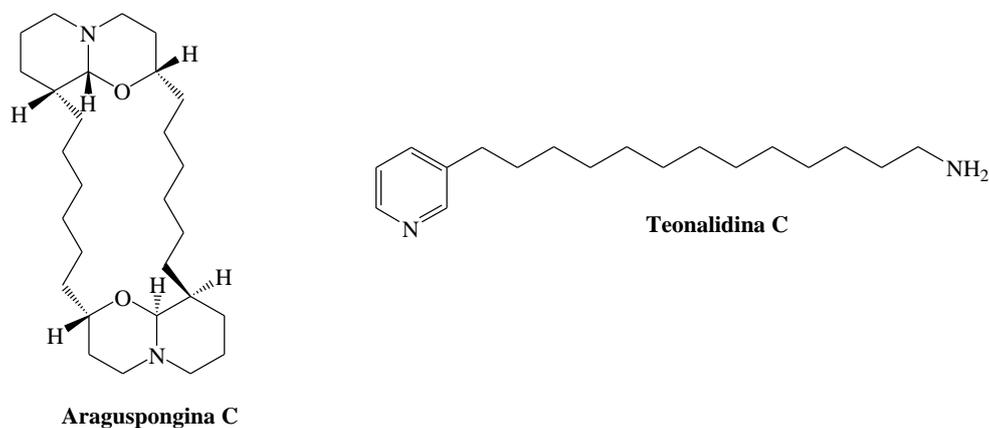
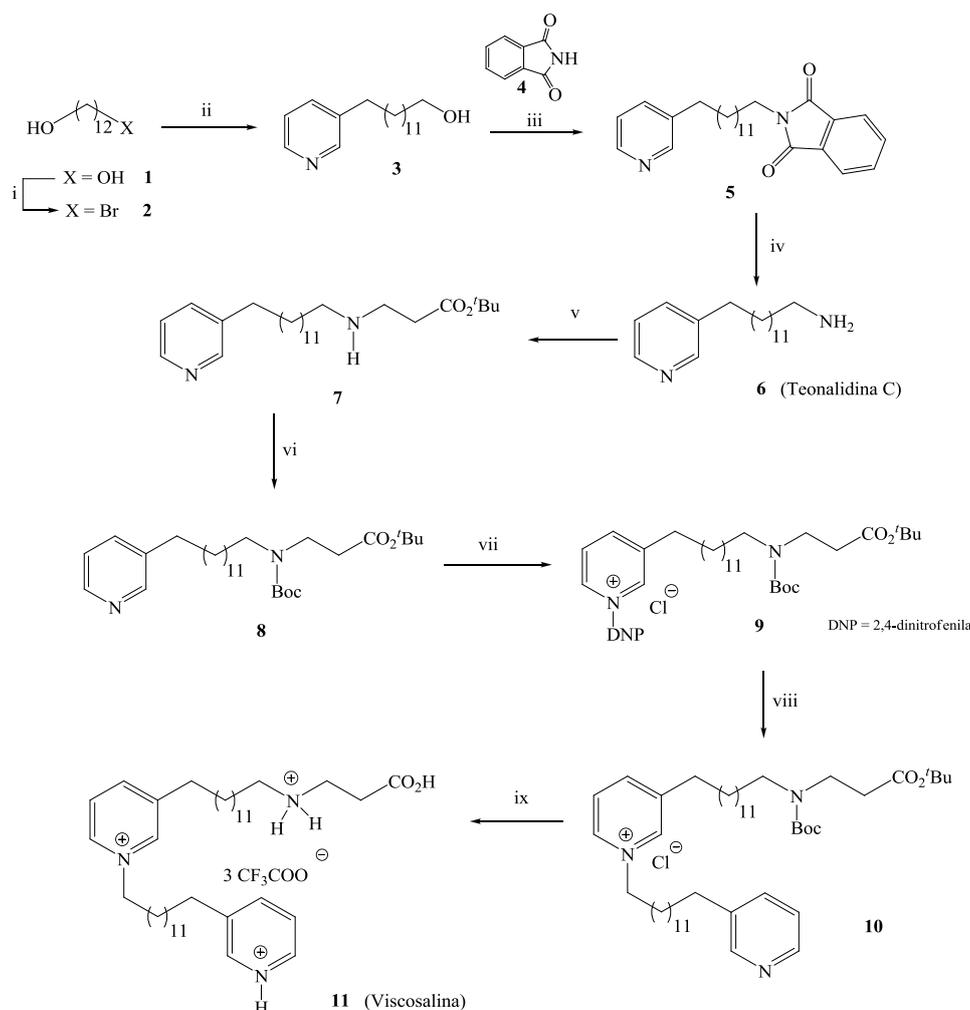


Figura 4 – Exemplos de alcaloides marinhos bioativos.

1.3 – Exemplos de síntese de alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos

Vários trabalhos na literatura (BALDWIN *et al.*, 1997) apresentam a síntese de alcaloides alquilpiridínicos isolados a partir de esponjas, sendo que a grande maioria trata da síntese daqueles acíclicos. Em 2007, por exemplo, Shorey, Lee e Baldwin descreveram a síntese da viscosalina **11** (Esquema 1, p. 7). Durante essa síntese obteve-se a teonalidina C **6** como intermediário, um dos alcaloides 3-alkilpiridínicos mais simples conhecidos. A primeira parte da síntese (Esquema 1, p. 7) consistiu na preparação da subunidade fundamental do alcaloide viscosalina, a amina **6**. Essa foi obtida pela reação de monobromação do 1,2-dodecanodiol **1** com ácido bromídrico levando ao bromoálcool **2** com 80% de rendimento. Esse bromoálcool foi utilizado para homologar a cadeia carbônica lateral da 3-picolina em 12 átomos de carbono. Assim, o tratamento da 3-picolina com LDA seguido da adição de **2** ao carbânion formado levou à obtenção da 3-(13-hidroxitridecil)piridina **3** com 69% de rendimento. Esse álcool **3** foi tratado com ftalimida **4**, resultando no composto **5** com 79% de rendimento. A remoção do grupo ftaloíla pelo tratamento de **5** com hidrato de hidrazina, levou à obtenção da amina **6** com 96% de rendimento. Essa amina foi então tratada com acrilato de *t*-butila para formação da amina secundária correspondente **7** que não foi isolada nem purificada. Em seguida, o bruto dessa reação foi tratado com dicarbonato de di-*t*-butila para a proteção do grupo amina na forma de *N*-carbamato. Assim, o produto protegido **8** foi obtido com 85% de rendimento a partir da amina **6**. O intermediário **8** foi convertido no sal de Zincke **9**, com 89% de rendimento, pelo seu tratamento com 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno. A reação entre o sal de Zincke **9** e a amina primária **6** levou à obtenção do sal de piridínio **10** com 61% de rendimento. Na sequência, realizou-se a desproteção do sal de piridínio **10** com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente e obteve-se a viscosalina **11** com 99% de rendimento na última etapa.

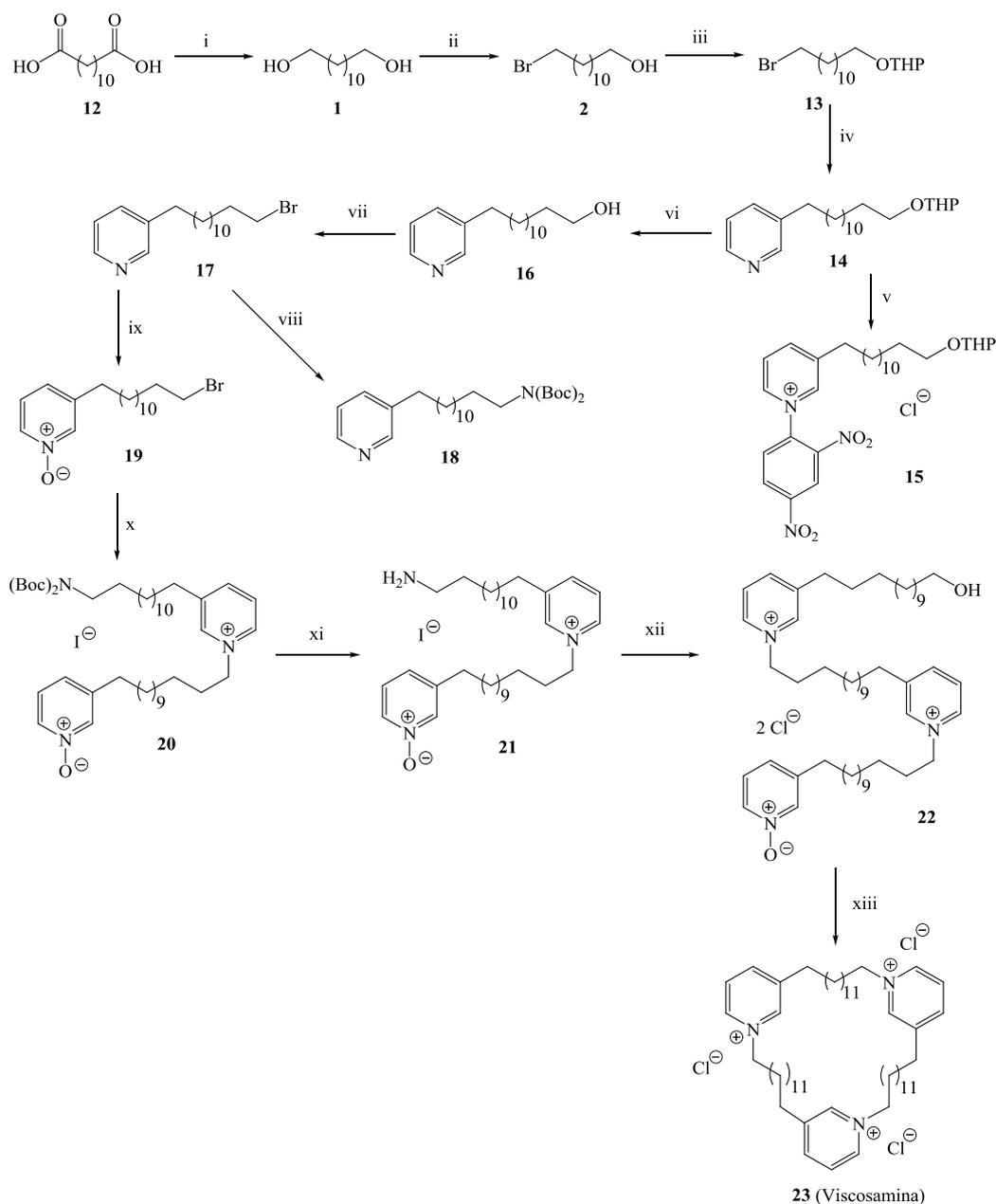


i) $\text{HBr}_{(\text{aq})}$, tolueno, refluxo, 80%; ii) 3-picolina, LDA, DMPU, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a., 69%; iii) Ph_3P , DIAD, **4**, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a t.a., 79%; iv) $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH, refluxo, 96%; v) acrilato de *t*-butila, tolueno, refluxo; vi) $(t\text{-BuOC=O})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; 85%; vii) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH, refluxo, 89%; viii) **6**, *n*-BuOH, Δ , 61%; ix) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 99%.

Esquema 1 – Síntese da viscosalina (SHOREY, LEE e BALDWIN, 2007).

Um outro exemplo de síntese de alcaloides alquilpiridínicos é aquele mostrado no Esquema 2 (página 9). Trata-se da síntese da viscosamina (Figura 3, p. 4), um alcaloide marinho macrocíclico sintetizado em 2010 por Timm, Mordhorst e Köck. A primeira síntese total da viscosamina havia sido descrita por Grube, Timm e Köck em 2006, sendo a mesma obtida em uma sequência de 13 etapas, com 8% de rendimento global. No trabalho de 2010, inicialmente obteve-se o alcaloide 3-alquilpiridínico monomérico **16** partindo-se do ácido dicarboxílico **12**, comercialmente disponível. O ácido **12** foi reduzido ao diol **1** correspondente, que foi submetido à monobromação resultando no bromoálcool **2**. Esse teve sua hidroxila protegida e

obteve-se o composto **13** que foi, então, transformado no monômero **14**. O alcaloide 3-alquilpiridínico **14** teve primeiramente sua hidroxila desprotegida (**16**) e foi, então, convertido no brometo **17**. O composto **17** foi *N*-oxidado com *m*-CPBA formando **19**. Esse ao reagir com **18** resultou na formação do dímero **20** que teve seu grupo amino desprotegido e formou o composto **21**. A reação de Zincke entre **21** e o sal **15** resultou no trímero **22**. Após mais duas etapas para ciclização intramolecular de **22**, obteve-se o alcaloide macrocíclico **23** (viscosamina).



i) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_3$, THF, 0 °C; ii) HBr, tolueno; iii) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , t.a.; iv) 3-picolina, LDA, THF, -70 °C a t.a.; v) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, CH_3OH , 65 °C, 92%; vi) $\text{HCl}_{(\text{aq.})}$, CH_3OH , t.a., 80%; vii) $\text{HBr}_{(\text{aq.})}$, 110 °C, 85%; viii) NaH, $\text{NH}(\text{Boc})_2$, THF/ DMF, 80 °C, 85%; ix) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C a t.a., 92%; x) **18**, NaI, butan-2-ona, 80 °C, 64%; xi) AcCl, CH_3OH , t.a., 98%; xii) **15**, *n*-BuOH/ tolueno, Et_3N , 115 °C, 69%; xiii) 1) PBr_3 , CHCl_3 , 0 °C a t.a.; 2) NaI, butan-2-ona, 80 °C, 36%.

Esquema 2 – Síntese da viscosamina (TIMM, MORDHORST e KÖCK, 2010).

Além da viscosamina **23** (Esquema 2), Timm, Mordhorst e Köck (2010) também descreveram a síntese de vários alcaloides 3-alkilpiridínicos cíclicos (monoméricos, diméricos e triméricos), como aqueles apresentados na Figura 4. Esses

pesquisadores realizaram as sínteses empregando três etapas: 1) obtenção dos monômeros, 2) funcionalização dos monômeros e 3) acoplamento e/ ou ciclização dos monômeros.

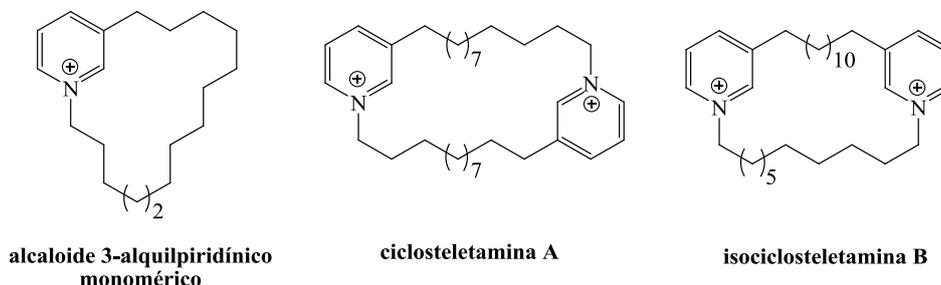
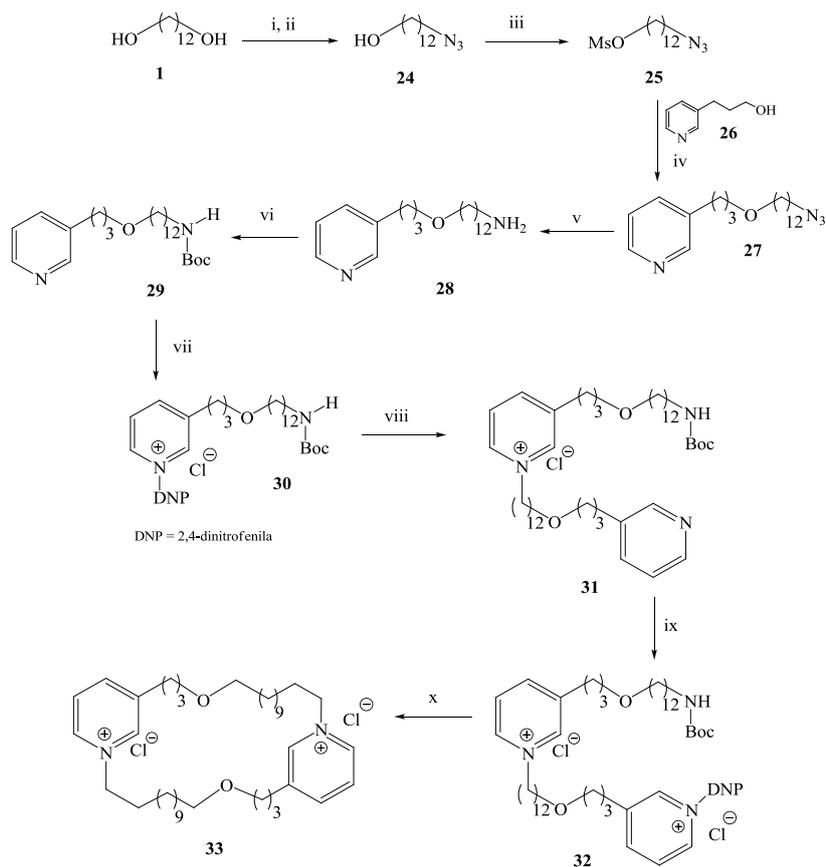


Figura 5 – Alcaloides 3-alkilpiridínicos cíclicos.

Em 2008, Viana descreveu a síntese total do análogo oxigenado de alcaloide macrocíclico **33** (Esquema 3, p. 11), empregando a reação de Zincke para a realização da macrociclização. Esta reação será abordada em detalhes na discussão dos resultados desta parte do trabalho.

A síntese do alcaloide **33** (Esquema 3, p. 11) teve como material de partida o 1,12-dodecanodiol **1** comercial que, após bromação, forneceu o monobrometo correspondente. A partir desse, obteve-se a azida orgânica **24**, que foi mesilada fornecendo o composto **25**. A eterificação do 3-(3-hidroxiopropil)-piridina **26**, também comercial, com o derivado mesilado **25** em condições de transferência de fase levou à formação do éter **27**. Na sequência, esse éter teve seu grupo azido reduzido a amino resultando no composto **28** que teve sua amina primária protegida na forma de carbamato (BOC), formando **29**. Esse, por sua vez, foi transformado no sal de Zincke **30**, o intermediário chave para o acoplamento desta unidade com outra do tipo 3-alkilpiridíneo representada pela amina **28**, levando à obtenção do composto **31**. A reação desse com o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, resultou na formação do sal de Zincke **32**, intermediário chave para a macrociclização que ocorreu após a remoção do grupo protetor pelo tratamento de **32** com cloreto de hidrogênio e, em seguida, com trietilamina formando o composto **33**, um análogo oxigenado de alcaloide macrocíclico.



i) $\text{HBr}_{(\text{aq})}$, tolueno, refluxo, 69%; ii) NaN_3 , DMSO, 98%; iii) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 100%; iv) **29**, NaOH , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$, $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, 63%; v) LiAlH_4 , THF, 0 °C a t.a., 72%; vi) $(t\text{-BuOC=O})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; 75%; vii) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH, refluxo; viii) **27**, *n*-BuOH, Δ , 36%; ix) 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno, MeOH, refluxo; x) 1) HCl , 0 °C a t.a.; 2) Et_3N , *n*-BuOH, 2%.

Esquema 3 – Síntese de análogo oxigenado de alcaloide macrocíclico **33** (VIANA, 2008).

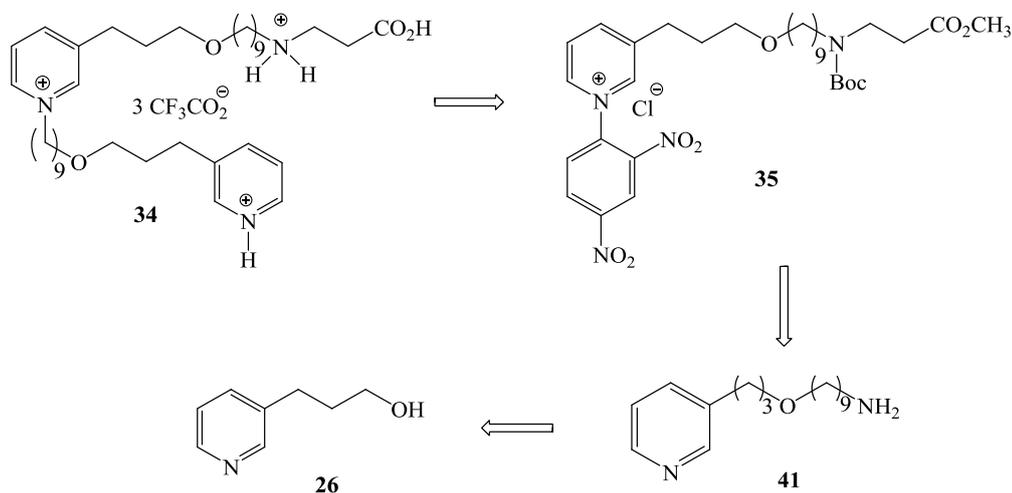
2 – OBJETIVOS

Geral:

- Sintetizar análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos e avaliar biologicamente os compostos obtidos.

Específicos:

- Sintetizar análogos oxigenados de alcalóides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos como **34**, análogo da viscosalina (Figura 3, p. 4), empregando a química de sais de piridínio, segundo a análise retrossintética mostrada no Esquema 4. O alcaloide **34** seria obtido a partir do sal de Zincke **35**. Esse seria sintetizado a partir da amina **41** que poderia ser obtida a partir da 3-(3-hidroxi-propil)-piridina **26**, substância disponível comercialmente.

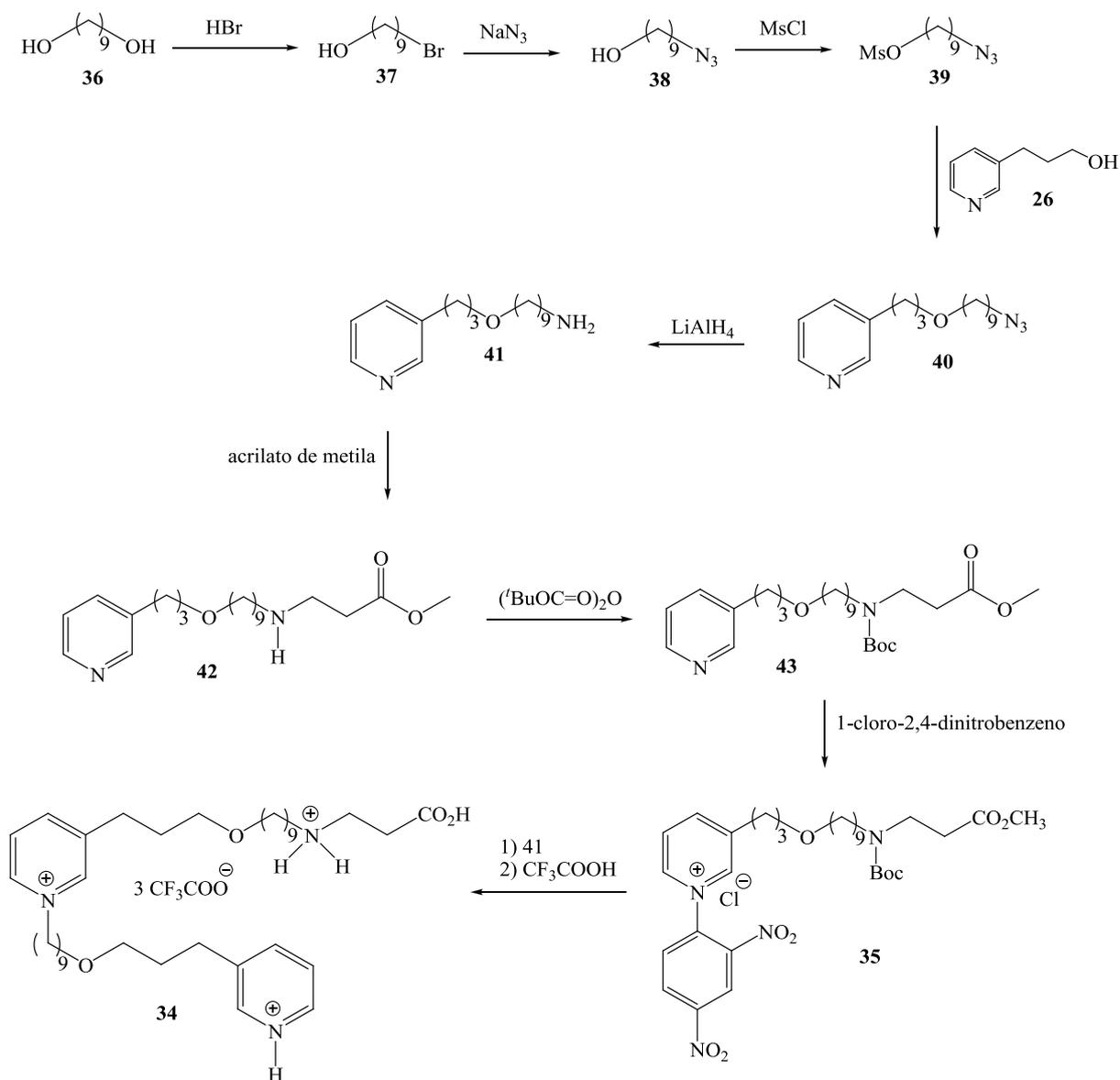


Esquema 4 - Análise retrossintética para obtenção de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos.

- Sintetizar sais de piridínio inéditos a partir de novos análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos obtidos.
- Testar os compostos sintetizados contra cepas de *P. falciparum* cloroquina resistente clone W2 para avaliação da atividade antimalárica *in vitro*.
- Avaliar a atividade leishmanicida dos compostos obtidos contra a forma promastigota de *L. amazonensis* e *L. braziliensis*.
- Testar os compostos obtidos quanto à atividade citotóxica, empregando-se duas linhagens de células cancerígenas: células de carcinoma de cólon (RKO) e células de melanoma (SK-MEL-28).
- Avaliar a atividade antibacteriana dos compostos sintetizados sobre as bactérias alvo: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus* e *Klebsiella oxytoca*.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

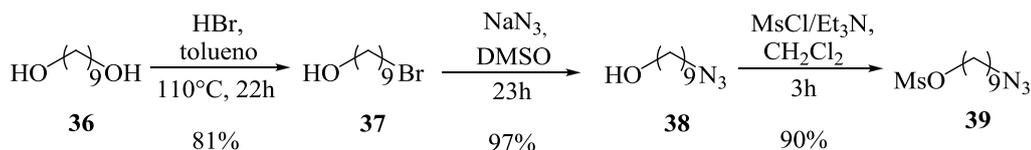
Os análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos foram obtidos de acordo com a sequência de síntese do Esquema 5. Os resultados obtidos e a discussão dos mesmos são apresentados adiante.



Esquema 5 – Rota para a síntese de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos.

3.1 - Síntese do metanossulfonato de 9-azidononila (39)

Iniciou-se a síntese de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alquilpiridínicos com a reação de conversão do 1,9-nonadiol **36**, comercialmente disponível, no 9-bromononan-1-ol **37** (Esquema 6).



Esquema 6 – Síntese do metanossulfonato de 9-azidononila **39**.

Afim de favorecer a formação do 9-bromononan-1-ol **37**, uma vez que o 1,9-dibromononano é um produto possível para a primeira reação da sequência acima, o álcool **39** e o ácido bromídrico foram empregados na proporção de 1,0 equivalente molar para 1,1 equivalente, respectivamente. O produto dessa reação consistiu numa mistura do haloálcool **37** e do 1,9-dibromononano, sendo esse último o produto minoritário. Esse método já havia sido empregado por Goundry, Baldwin e Lee (2003) e por Shorey, Lee e Baldwin (2007) para a obtenção de compostos semelhantes, sendo que esses pesquisadores conseguiram obter rendimentos de 95% (8-bromooctan-1-ol) e de 80% (12-bromododecan-1-ol), respectivamente.

Uma vez obtido o 9-bromononan-1-ol **37**, a próxima etapa consistiu na introdução de um grupo azido na posição 9 de **37**, para obtenção da azida orgânica correspondente **38** (Esquema 6). Essa transformação foi facilmente realizada por uma reação *via* S_N2 clássica, conforme o método descrito por Alvarez e Alvarez (1997). Esses pesquisadores converteram diversos haletos em suas respectivas azidas orgânicas, utilizando como reagente uma solução de azida de sódio (0,5 mol.L⁻¹) previamente dissolvida em DMSO, e obtiveram produtos com alto grau de pureza e com rendimentos elevados. No presente trabalho, a azida orgânica **38** inédita foi obtida com 97% de rendimento.

A transformação da hidroxila do 9-azidonon-1-ol **38** em um bom grupo abandonador (Esquema 6), foi realizada empregando o método descrito por Viana (2008) e resultou no composto **39** inédito em 90% de rendimento.

3.2 - Síntese do 3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina (40)

A síntese de éteres assimétricos é classicamente realizada por reações de *O*-alquilação que envolvem alcóxidos, formados pela reação de álcoois com uma base, e haletos de alquila e ocorrem *via* mecanismo S_N2 (MARCH, 1995; SOLOMONS; FRYLE, 2005). Devido ao fato dos álcoois serem ácidos fracos (pK_a em torno de 16), para a obtenção de seus respectivos alcóxidos, em geral, empregam-se bases fortes como, por exemplo, os hidretos (HENDRICKSON; CRAM; HAMMOND, 1970). Entretanto, as reações envolvendo hidretos são trabalhosas em função dos cuidados que requerem, tais como, o uso de solvente anidro e atmosfera isenta de umidade.

Outra importante reação de *O*-alquilação empregada para a síntese de éteres envolve o uso de hidróxidos de metais alcalinos e catálise *via* transferência de fase. Esse tipo de reação apresenta como vantagens o uso de solventes sem tratamento prévio, a substituição de bases fortes, como o hidreto de sódio, pelo hidróxido de sódio e a obtenção de produtos puros em altos rendimentos (BINATTI, 2005). Em decorrência dessas vantagens e da experiência do grupo de pesquisa em que o presente trabalho foi realizado, em utilizar catálise *via* transferência de fase para *O*-alquilação objetivando a síntese de éteres (VIANA, 2008), escolheu-se esse método para a síntese do composto **40** inédito.

Nesse método os reagentes encontram-se em duas fases distintas, uma aquosa e outra orgânica, e por intermédio de um catalisador, como o brometo de tetrabutilamônio, ocorre a interação entre os dois reagentes levando à obtenção do éter desejado. Normalmente, nesse tipo de reação observa-se a formação de poucos subprodutos e o isolamento do produto desejado é feito em uma das fases do sistema (VIANA, 2008). Os equilíbrios envolvidos nesse tipo de reação estão representados na Figura 6 (página 17) (BINATTI, 2005).

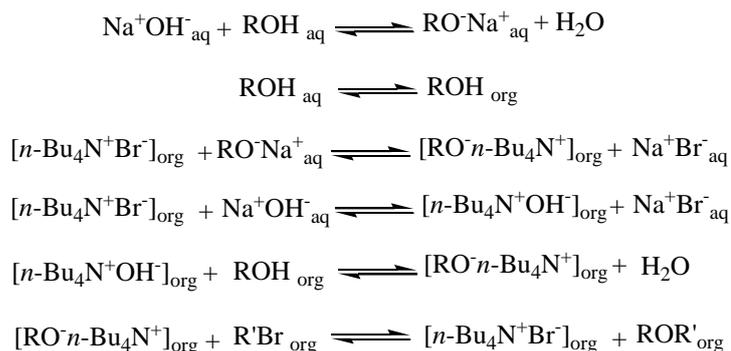
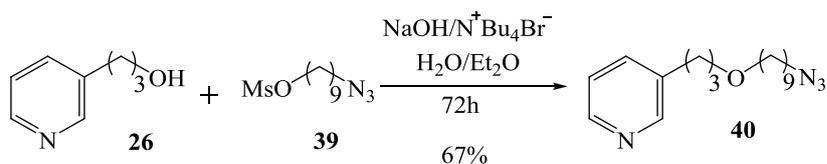


Figura 6 – Equilíbrios envolvidos na reação de *O*-alquilação por catálise *via* transferência de fase.

Conforme apresentado no Esquema 7, o éter **40** foi obtido por meio da reação entre o alcóxido, formado a partir da reação da 3-(3-hidroxipropil)-piridina **26** com hidróxido de sódio (solução aquosa 50% p/v), e o composto mesilado **39** utilizando-se como catalisador o brometo de tetrabutilamônio. O éter **40** foi obtido com 67% de rendimento.

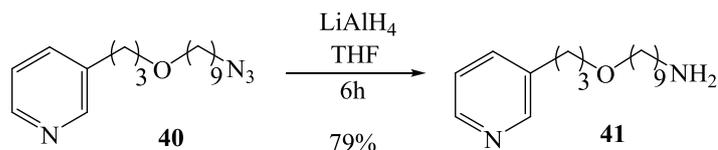


Esquema 7 – Síntese da 3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina **40**.

3.3 - Síntese do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (**41**)

Dando continuidade à síntese de análogos oxigenados de alcaloides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos, o grupo azido de **40** foi reduzido ao amino terminal levando à obtenção do composto **41** inédito (Esquema 8, p. 18). É importante ressaltar que esse composto é um análogo oxigenado do alcaloide marinho **teonalidina C** (Figura 4, p. 5).

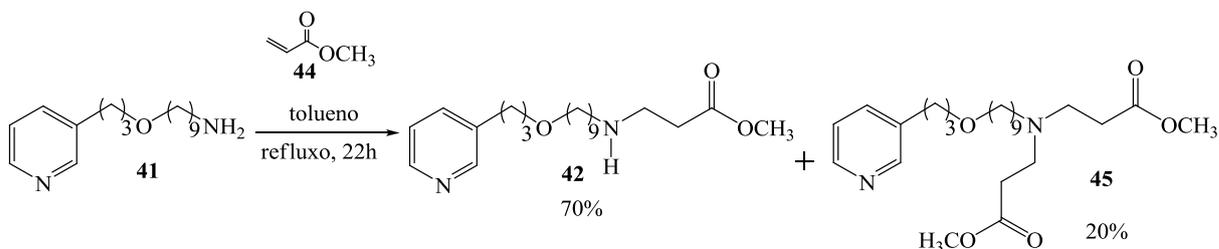
A reação de redução foi realizada conforme o método descrito por Hilário (2006), usando hidreto de lítio e alumínio como agente redutor. A amina **41** foi obtida com 79% de rendimento.



Esquema 8 – Síntese do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino **41**.

3.4 - Síntese do *N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato de metila (**42**)

A reação da amina **41** com o acrilato de metila, um éster α,β -insaturado, levou à obtenção do composto **42** como produto majoritário (Esquema 9), sendo esse resultado da adição conjugada da amina **41** ao acrilato de metila **44**. O composto **42** inédito foi obtido com 70% de rendimento.



Esquema 9 – Síntese do *N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato de metila **42**.

Após realizar a reação apresentada no Esquema 9, observou-se por meio de análise cromatográfica (CCD) a formação de um produto majoritário (posteriormente caracterizado como sendo o composto **42** e de alguns subprodutos. O único subproduto obtido em quantidade significativa foi o composto **45** (Esquema 9), resultante da adição da amina **41** a duas moléculas de acrilato de metila **44**. O composto (**45**) foi isolado e caracterizado por espectrometria de RMN de ^1H e de ^{13}C .

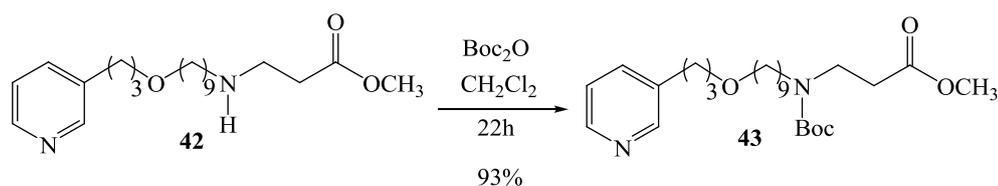
Não se observou produto resultante da adição direta da amina à carbonila do acrilato de metila. Tal fato pode ser explicado pela natureza do nucleófilo e do eletrófilo, ou seja, sendo um nucleófilo macio/mole, a amina realizará o ataque nucleofílico preferencialmente no carbono eletrofílico mais macio/mole do acrilato de metila, que é o carbono na posição β à carbonila (CLAYDEN *et al.*, 2001).

Shorey, Lee e Baldwin (2007) realizaram a síntese de um composto análogo a **42** empregando condições de reação similares, mas utilizando o acrilato de *t*-butila como

composto carbonílico α,β -insaturado. Esses pesquisadores também obtiveram como produto principal da reação um composto resultante da adição conjugada da amina ao acrilato de *t*-butila.

3.5 - Síntese do *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato de metila (**43**)

Anteriormente à reação de obtenção do sal de Zincke **35** (Esquema 5, p. 14), foi necessária a proteção do grupo amino do composto **42**. Se esse grupo não fosse protegido, reagiria com o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno preferencialmente, durante a reação de obtenção do sal de Zincke **35**, devido ao fato do seu átomo de nitrogênio ser mais nucleofílico que o nitrogênio do anel piridínico. Sendo assim, optou-se pela proteção do grupo amino na forma de carbamato (*N*-Boc) conforme apresentado no Esquema 10.



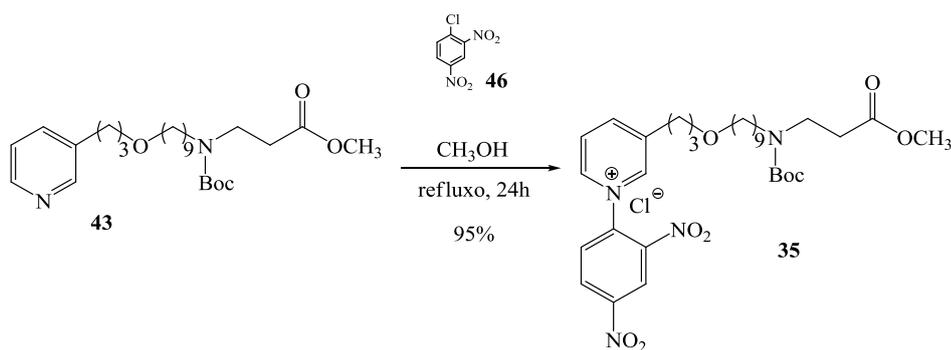
Esquema 10 – Síntese do *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]- β -alaninato de metila **43**.

A escolha do carbamato como grupo protetor foi baseada na facilidade com que se pode realizar a reação de proteção, tanto em meio aquoso quanto em meio anidro; na sua estabilidade diante de um grande número de nucleófilos e bases; e pela facilidade com que se pode realizar posteriormente a reação de desproteção empregando-se condições brandas, meio ácido e temperatura ambiente, e em rendimentos elevados (WUTS & GREENE, 2007).

A proteção do grupo amino de **42**, na forma de carbamato, foi realizada seguindo-se o procedimento descrito por Viana (2008) e por Shorey, Lee e Baldwin (2007). O composto **43** inédito foi obtido com 93% de rendimento.

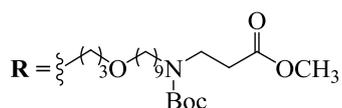
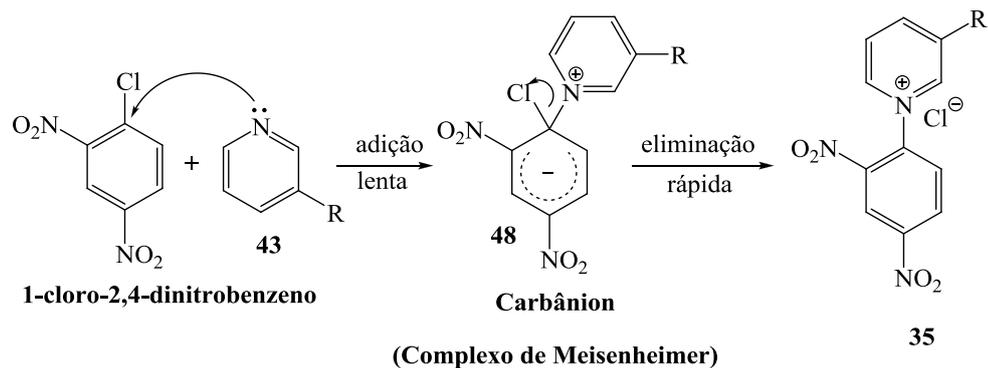
3.6 - Síntese dos sais de Zincke: cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio (35) e cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxi)propil]piridínio (47)

Conforme apresentado no Esquema 11, a reação entre o composto **43** e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **46** levou à obtenção do sal de Zincke **35** inédito com 95% de rendimento.



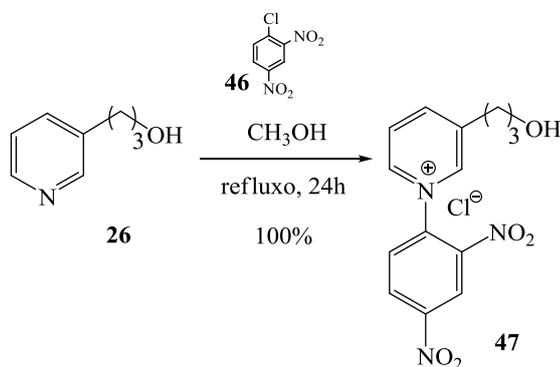
Esquema 11 – Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio **35**.

Essa reação consiste em uma substituição nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) através de etapas de adição-eliminação. As reações de substituição nucleofílica de haletos de arila ocorrem facilmente quando grupos fortemente retiradores de elétrons estão presentes nas posições *orto* ou *para* em relação a um potencial grupo abandonador, como ocorre na molécula do 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno. O mecanismo dessa reação é apresentado no Esquema 12 (página 21) e envolve a formação de um carbânion com elétrons deslocalizados chamado complexo de Meisenheimer **48** (SOLOMONS; FRYLE, 2005). Esse é altamente estável devido às estruturas de ressonância contribuintes em que as cargas negativas estão nos átomos de oxigênio do grupo nitro.



Esquema 12 – Representação esquemática da substituição nucleofílica aromática (S_NAr).

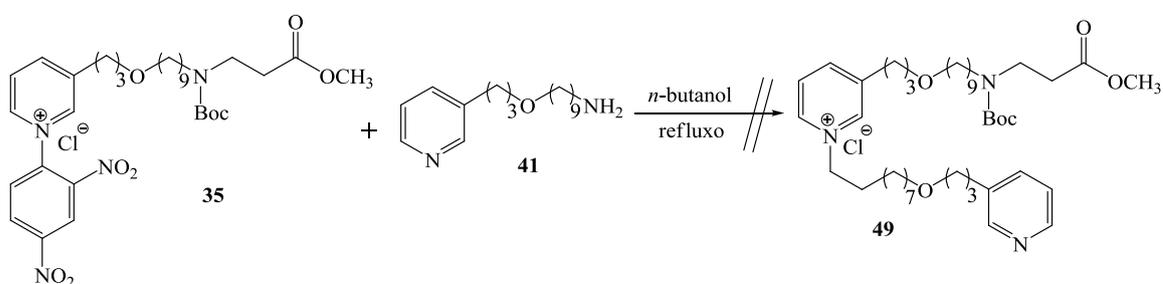
O sal de Zincke **47** inédito também foi obtido no presente trabalho em rendimento quantitativo. Conforme apresentado no Esquema 13, a 3-(3-hidroxipropil)-piridina (**26**) foi usada como material de partida na reação e o método empregado foi aquele utilizado para obtenção de **35** (Esquema 11, p. 20).



Esquema 13 – Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxipropil)piridínio **47**.

3.7 - Tentativa de síntese do composto **49** e síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-hidroxiopropil)piridínio (**50**) e do cloreto de 1-[9-[3-piridinopropanoxi]nonil]-3-(3-hidroxiopropil)piridínio (**51**)

A fim de obter o sal de piridínio **49**, um análogo oxigenado do alcaloide marinho viscosalina (Figura 3, p. 4), realizou-se a reação de Zincke (Esquema 14) entre o sal de Zincke **35** e uma unidade da amina **41**. Essa reação tem sido extensivamente estudada e empregada, nos últimos anos, pelo grupo de pesquisa em que o presente trabalho foi desenvolvido (SANTOS, 2003; SANTOS, 2005; VIANA, 2004; VIANA, 2008) e também foi descrita por Shorey, Lee e Baldwin (2007) na síntese da viscosalina.

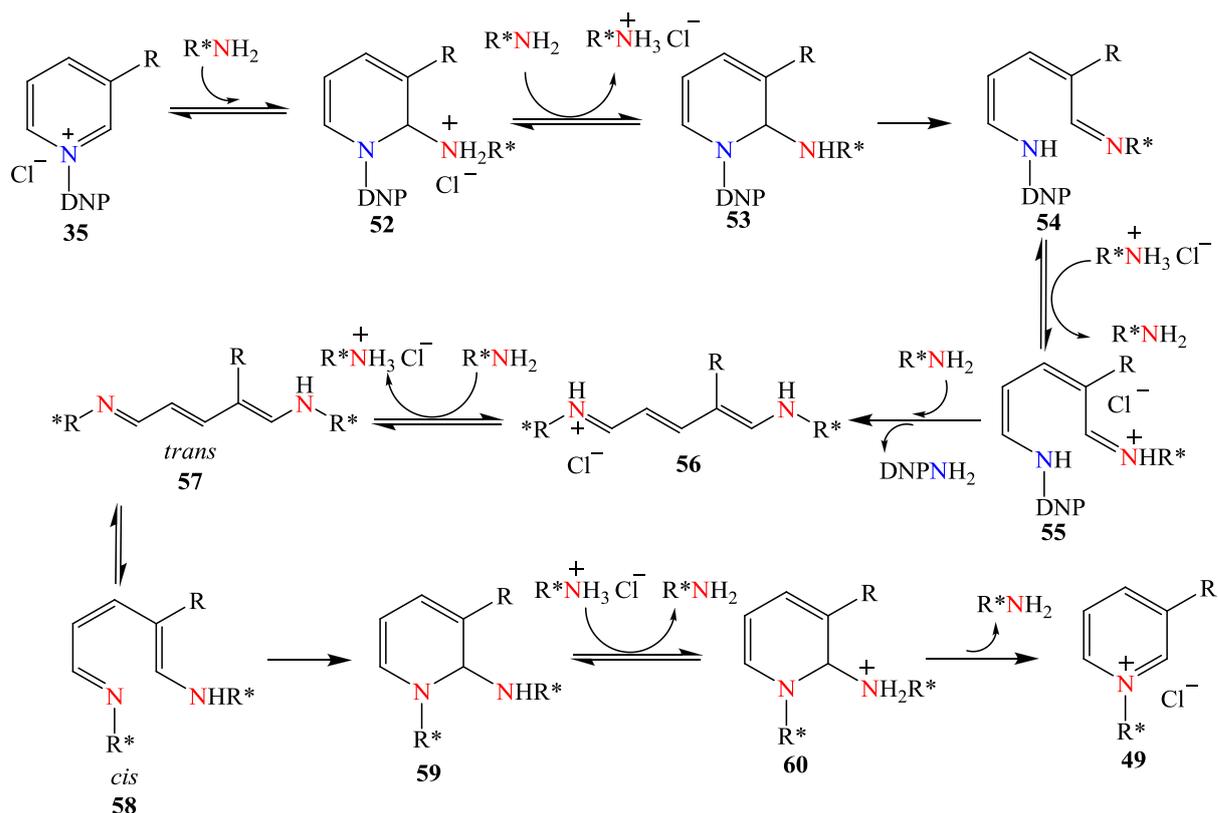


Esquema 14 – Reação de Zincke empregando a amina **41**.

A reação de Zincke é uma reação que envolve o ataque nucleofílico de **aminas primárias** a um sal altamente eletrofílico como **35**, levando à formação de um novo sal de piridínio. Na reação, através de uma sequência complexa de etapas (Esquema 15, p. 23), o nitrogênio da amina primária utilizada se encontra no núcleo do sal de piridínio final, sem que ocorra, em momento algum, a ruptura da ligação carbono-nitrogênio dessa amina primária.

Na sequência de reações proposta para esta reação, inicialmente o sal de Zincke **35**, altamente eletrofílico, reage com uma amina primária levando ao intermediário **52**. Esse, por meio de uma sequência rápida de reações ácido-base com outros equivalentes de aminas primárias presentes no meio reagente, fornece os sais de dianil de cor vermelha intensa dos tipos **54** e **55** que coexistem em equilíbrio. Em seguida, um outro equivalente de amina primária presente no meio reagente realiza um novo ataque nucleofílico ao intermediário **55** provocando a saída da dinitrofenilamina e a formação do intermediário **56**. Esse intermediário formado encontra-se em equilíbrio com a sua forma não protonada **57**, conforme estudos realizados por espectroscopia no ultravioleta (MARVELL; CAPLE;

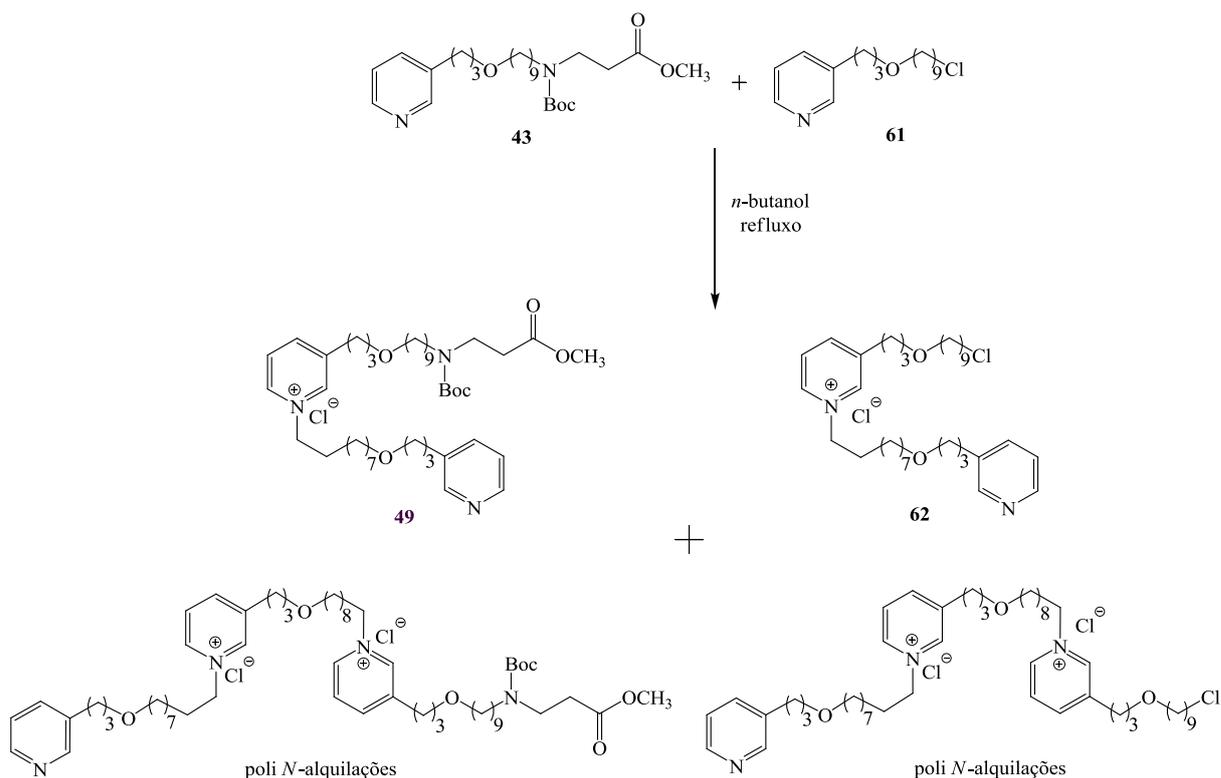
SHAHIDI, 1967), mas na presença de outro equivalente de amina no meio, esse equilíbrio é deslocado em direção ao intermediário **57**. Na sequência, ocorre o processo de interconversão de **57-trans** para **58-cis**, uma etapa fundamental que antecede o fechamento do anel. Por meio de uma série de protonações, conjugações e desprotonações, ocorre o rápido equilíbrio de configurações *cis* e *trans* do intermediário **58**, embora a configuração *trans* seja a mais estável (MARVELL; CAPLE; SHAHIDI, 1970). Na etapa de fechamento do anel, ocorre um ataque conjugado do par de elétrons do nitrogênio do intermediário **58** ao carbono α no qual se encontra ligado o outro grupo amina levando assim ao intermediário **59**. Em seguida, o grupo amino presente no intermediário **59** captura um próton de alguma amina primária que se encontre protonada no meio reagente levando ao intermediário **60**. A etapa seguinte consiste no restabelecimento da aromaticidade do anel piridínico com a saída do grupo amino sendo, então, formado o sal de piridínio **49**.



Esquema 15 – Sequência de reações proposta para a reação de Zincke.

A reação de Zincke tem sido usada com sucesso na literatura em dois casos particulares: para a síntese sem racemização de sais de piridínio quirais contendo um

estereocentro diretamente ligado ao nitrogênio (VIANA, 2004; VIANA, 2008) ou para a obtenção de compostos do tipo dímeros ou trímeros contendo núcleos piridínicos uma vez que a reação “dirige” qual núcleo piridínico reagirá (KAISER *et al.*, 1998; VIANA, 2008). Por exemplo, na reação representada no Esquema 16, se tentarmos alquilar diretamente o composto **43** para obtenção de **49**, obteríamos uma mistura complexa de produtos, resultante da polimerização entre as espécies nucleofílicas e eletrofílicas presentes no meio.



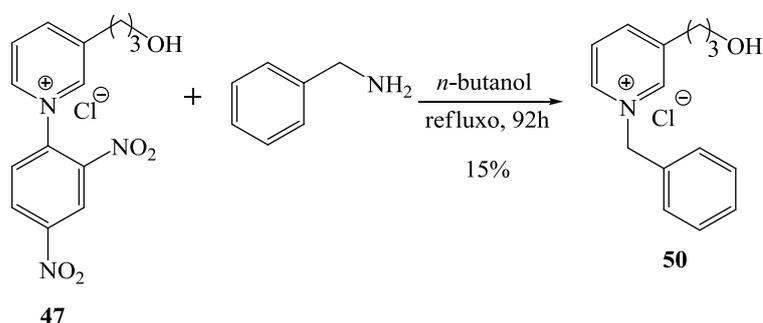
Esquema 16 – Possíveis produtos da reação de *N*-alquilação entre **43** e **61**.

Assim, neste trabalho, a reação de Zincke foi utilizada devido ao fato de ser a única alternativa viável para a síntese seletiva de **49**, evitando a obtenção de produtos de polimerização.

Conforme apresentado no Esquema 14 (página 22), a reação de Zincke entre a amina **41** e o sal de Zincke **35** foi realizada em *n*-butanol empregando-se refluxo durante 20 minutos, como descrito no trabalho de Shorey, Lee e Baldwin (2007). A análise do desenvolvimento da reação por cromatografia (CCD) mostrou a formação de uma mistura complexa de produtos e o consumo incompleto dos reagentes. Então, em novas tentativas para obter **49**, variou-se o tempo de reação (6 h; 24 h) e as quantidades dos reagentes. Em todas

essas, o acompanhamento do desenvolvimento da reação por meio de cromatografia (CCD) mostrou os mesmos resultados obtidos anteriormente.

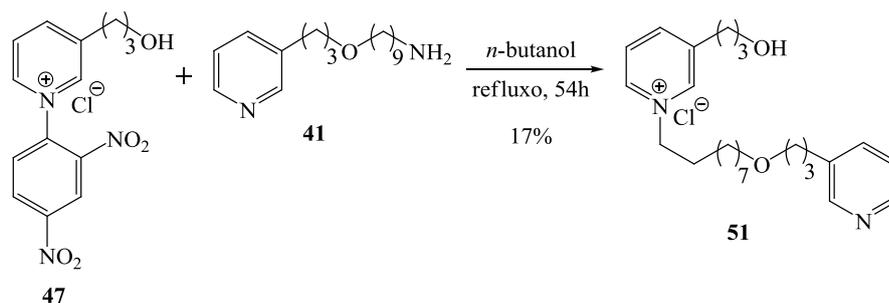
Diante do fato de não se conseguir obter o composto **49**, realizou-se a reação de Zincke empregando-se como amina primária a benzilamina e o sal de Zincke **47** (Esquema 17). O objetivo foi verificar se a não obtenção de **49** (Esquema 14, p. 22) guardava alguma relação com a longa cadeia carbônica presente na posição 3 do núcleo piridínico na amina **41** e no sal de Zincke **35**. O sal de piridínio **50** inédito foi obtido, mas com rendimento muito baixo (15%).



Esquema 17 – Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-hidroxiopropil)piridínio **50**.

Demonstrou-se assim que a dificuldade de obter o composto **49** (Esquema 14, p. 22) não guardava relação com a longa cadeia carbônica presente na posição 3 do núcleo piridínico na amina **41** e no sal de Zincke **35**. Mesmo empregando-se uma amina e um sal de Zincke com cadeias menores na posição 3 do núcleo piridínico (Esquema 17), a reação demorou a se completar, levou à formação de uma mistura de produtos e a um rendimento baixo.

O composto **51** foi outro sal de piridínio inédito, obtido neste trabalho, que empregou a reação de Zincke (Esquema 18, p. 26) para sua formação. Assim como o sal de piridínio **50**, o composto **51** foi obtido com rendimento muito baixo (17%).



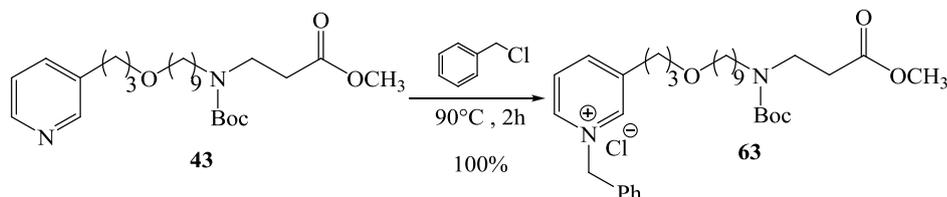
Esquema 18 – Síntese do cloreto de 1-[9-[3-piridinopropanoxi]nonil]-3-(3-hidroxipropil)piridínio **51**.

3.8 - Síntese de sais de piridínio derivados de **40** e **43**

Considerando a dificuldade de obtenção do produto final desejado **34** (Esquema 5, p. 14), análogo da viscosalina (Figura 3, p. 4), optou-se nesta etapa do trabalho pela preparação de sais de piridínio que foram obtidos pela alquilação do nitrogênio piridínico de **40** e **43** (Esquema 5, p. 14). A síntese desses sais foi de interesse pois há, na literatura, a descrição de sais de piridínio que apresentam atividades biológicas como, por exemplo, antimicrobiana (ALPTÜZÜN, V. *et al.*, 2009).

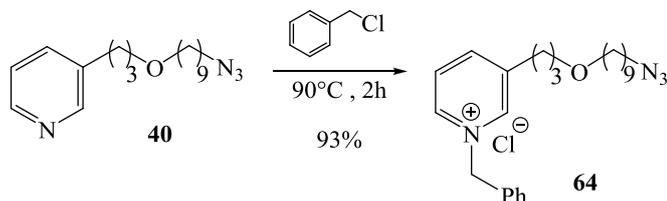
3.8.1 - Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio (**63**) e do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil)piridínio (**64**)

Os sais de piridínio **63** e **64** foram obtidos empregando-se o método descrito por Hilário (2006), *via* substituição nucleofílica entre o composto contendo o anel piridínico e o cloreto de benzila. O sal de piridínio **63** inédito foi obtido com rendimento quantitativo (Esquema 19).



Esquema 19 – Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio **63**.

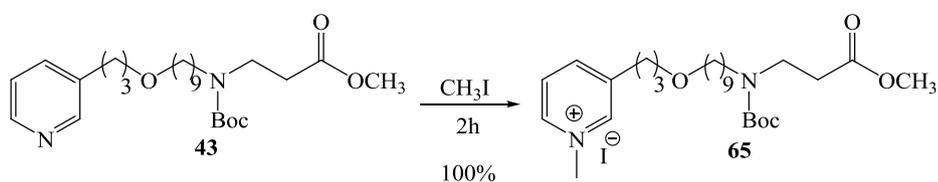
O sal de piridínio **64** inédito foi obtido por meio da reação entre o composto **40** e o cloreto de benzila com 93% de rendimento, conforme apresentado no Esquema 20.



Esquema 20 – Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil)piridínio **64**.

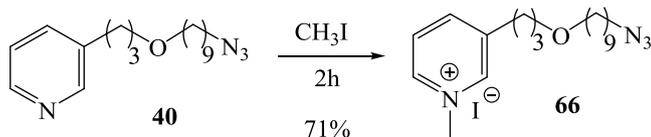
3.8.2 - Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio (**65**) e do iodeto de 1-(metil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil)piridínio (**66**)

Para a síntese dos sais de piridínio **65** e **66** inéditos empregou-se uma reação *via* substituição nucleofílica (S_N2) entre o derivado piridínico e o iodeto de metila, conforme método descrito por Maia (2004) . O composto **65** (Esquema 21) foi obtido com rendimento quantitativo.



Esquema 21 – Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio **65**.

A síntese do composto **66**, representada no Esquema 22, foi realizada com 71% de rendimento.



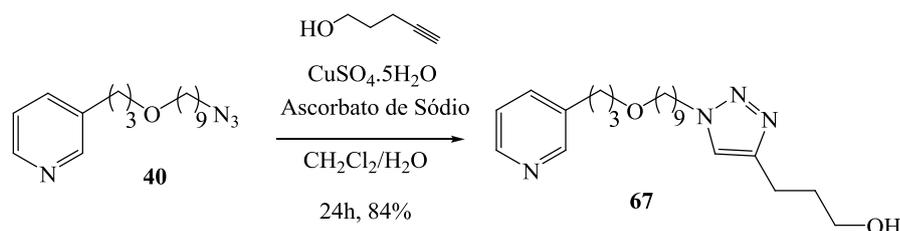
Esquema 22 – Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil)piridínio **66**.

3.9 – Síntese do composto 67

A síntese do composto **67** (Esquema 23), um derivado triazólico de **40**, foi realizada empregando-se o método descrito por Iehl, Freitas e Nierengarten (2008). A reação entre azidas e alcinos terminais catalisada por cobre(I) ficou conhecida, nos últimos anos, como reação CuAAC (cicloadição alcino azida catalisada por cobre) e é uma das mais versáteis reações enquadradas dentro da conhecida química “click” (FREITAS *et al.*, 2011).

Nesta parte do trabalho, teve-se como objetivo verificar se a reação do tipo “click” pode ser utilizada para a extensão da cadeia lateral de núcleos piridínicos, o que abriria novas perspectivas na obtenção de novos análogos de alcaloides 3-alkilpiridínicos.

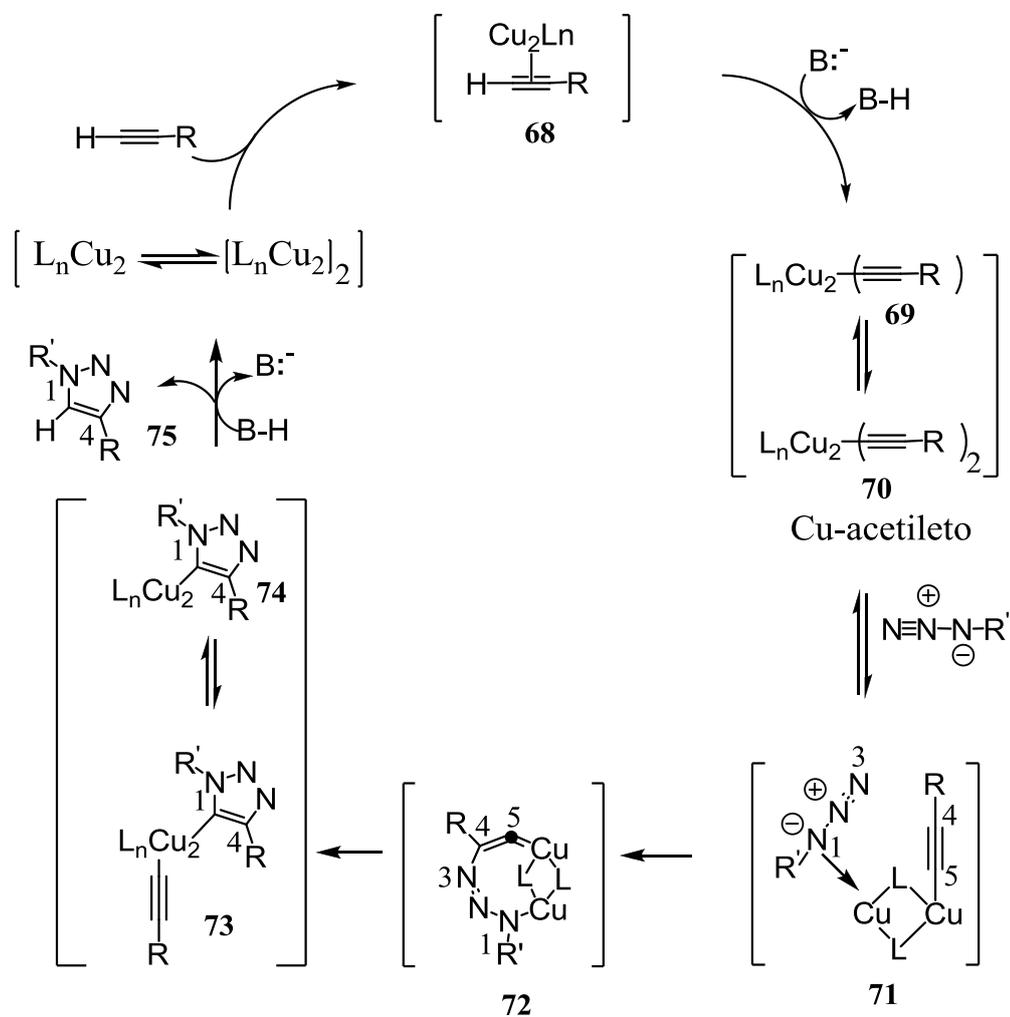
A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o composto **40**, que contém uma azida terminal, e o 4-pentanol, na presença de sulfato de cobre (Esquema 23) e ascorbato de sódio, ou seja, tendo cobre(I) como catalisador, levou à formação regioseletiva de **67**, um 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído inédito, com rendimento de 84%.



Esquema 23 – Síntese do composto **67**.

O mecanismo proposto para a reação do tipo “click” (FREITAS *et al.*, 2011) está representado pelo ciclo catalítico apresentado no Esquema 27 (página 29). Inicialmente, a complexação π entre o Cu(I) e o alcino terminal possibilita a desprotonação desse em um sistema aquoso sem a necessidade de se adicionar base, facilitando a formação do acetileto de cobre (**69** e **70**). Após a formação do acetileto de cobre (**69** e **70**) ocorre a complexação com a azida, gerando o complexo azida-acetileto (**71**). Neste intermediário o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo β -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para formação do metalociclo (**72**). Esta etapa é que define a alta regioseletividade da reação. Em seguida, ocorre a contração do anel fornecendo o triazoíla de cobre (**73-74**). Na última etapa do mecanismo ocorre a protonação do intermediário triazoíla de cobre (**73-74**) com a formação

do produto final (**75**) e regeneração do catalisador. Há evidências recentes de que um mecanismo envolvendo dois átomos de cobre com diferentes papéis na formação e ativação do acetileno de cobre possa estar envolvido (WORRELL; MALIK; FOKIN, 2013).



L =ligante; B = base ou solvente.

Esquema 24 – Representação de proposta mecanística para a reação do tipo “click”.

3.10 – Testes Biológicos

Conforme relatado na parte introdutória do capítulo I deste trabalho, os alcaloides do tipo 3-alquilpiridínicos tem apresentado diversas atividades biológicas. No presente trabalho, os compostos sintetizados foram avaliados quanto às atividades: antimalárica, leishmanicida, antibacteriana e citotóxica em linhagens de células tumorais. A avaliação dessas atividades foi realizada por colaboradores do grupo: Professores Gustavo Henrique Ribeiro Viana e Fernando de Pilla Varotti da Universidade Federal de São João Del Rey para os testes de atividade antimalárica e de citotoxicidade; Professora Elaine Soares Coimbra da Universidade Federal de Juiz de Fora para o teste leishmanicida; Doutoradas Fernanda Fraga Campos e Tânia Maria de Almeida Alves do Centro de Pesquisas René Rachou - Fiocruz para o teste antibacteriano. Os resultados obtidos são apresentados a seguir.

3.10.1 – Atividade Antimalárica

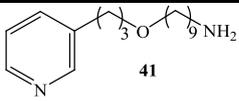
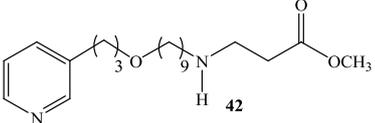
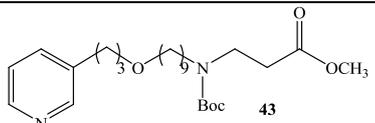
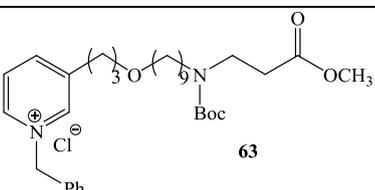
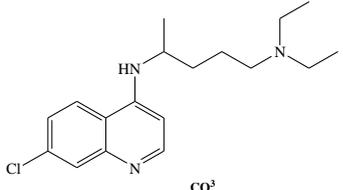
Os compostos **41**, **42**, **43** e **63** (Tabela 1, p. 31) foram testados quanto à atividade antimalárica *in vitro* contra *P. falciparum* cloroquina-resistente clone W2 sendo que essa atividade foi expressa em valores de CI_{50} (concentração que inibiu em 50% o crescimento parasitário). O teste realizado foi o de incorporação de hipoxantina tritiada em paralelo com cloroquina (CQ), como padrão.

A citotoxicidade desses compostos também foi avaliada contra a linhagem de células humanas WI-26 VA4 (fibroblastos de pulmão ATCC# CCL-95.1), usando o método colorimétrico do corante tetrazólico (MTT), sendo expressa em valores de CL_{50} (concentração da substância que matou 50% das células humanas).

Os valores de CI_{50} , de CL_{50} e o índice de seletividade para os compostos testados estão apresentados na Tabela 1 (página 31). Para cada composto foi calculado o índice de seletividade, correspondendo à razão entre as atividades citotóxica e antiparasitária, tendo sido calculado através da seguinte expressão:

$$IS = CL_{50} \text{ WI - 26} / CI_{50} \text{ P. falciparum}$$

Tabela 1 – Atividade antimalárica de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-
alquilpiridínicos.

Composto	CI ₅₀ (μM)±D.P. ¹	CL ₅₀ (μM)±D.P. ¹	IS ²
 41	17,96 ± 3,59	98,43 ± 3,77	5,5
 42	8,50 ± 0,14	105,12 ± 5,73	12,0
 43	43,04 ± 4,30	120 ± 8,15	3,0
 63	< 3,38	52,67 ± 2,25	> 16,0
 CQ ³	0,625 ± 0,003	> 100	> 160

¹Média ± desvio padrão.

²Índice de Seletividade.

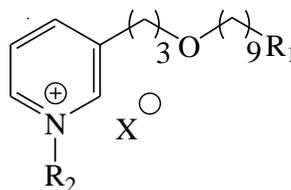
³Cloroquina.

Como demonstrado pelos resultados obtidos (Tabela 1), todos os compostos testados foram ativos contra *P. falciparum* cloroquina-resistente clone W2. A conversão da amina **41** no aduto de Michael **42** por reação com acrilato de metila reduziu significativamente o valor de CI₅₀ e aumentou substancialmente o índice de seletividade de 5,5 para 12,0. Adicionalmente, a proteção do grupo amino de **42**, na forma de carbamato (*N*-Boc), aumentou o CI₅₀ de **43** e diminuiu significativamente o índice de seletividade. Esses resultados sugeriram que tanto a amina primária terminal quanto a amina secundária são importantes para a atividade antiplasmodial dos compostos. A quaternização do nitrogênio piridínico reduziu de forma significativa o valor de CI₅₀ de **63**, tornando-o o composto mais ativo e com maior índice de seletividade dentre aqueles testados.

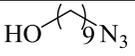
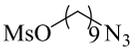
3.10.2 – Atividade Leishmanicida

Os compostos **35**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **47**, **63**, **64**, **65** e **66** tiveram suas atividades leishmanicidas testadas contra a forma promastigota de *L. amazonensis* e *L. braziliensis*. Esses compostos também tiveram sua citotoxicidade avaliada contra células de mamíferos, empregando-se macrófagos peritoneais de camundongos. A atividade leishmanicida e a citotoxicidade foram determinadas usando o método colorimétrico do corante tetrazólico (MTT). Os resultados da atividade leishmanicida em promastigotas foram expressos como a concentração que inibiu em 50% o crescimento parasitário (CI₅₀), em paralelo com anfotericina B como padrão. A citotoxicidade em macrófagos foi expressa como a concentração da substância que matou 50% das células humanas (CC₅₀). Os valores de CI₅₀, de CC₅₀ e o índice de seletividade obtidos para os compostos testados estão apresentados na Tabela 2 (páginas 33 e 34).

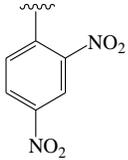
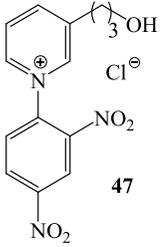
Tabela 2 – Efeitos de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alquipiridínicos sobre a forma promastigota de espécies de *Leishmania*, sobre macrófagos e índice de seletividade.



(Continua)

Composto	R ₁	R ₂	X	CI ₅₀ (μM) ^a		CC ₅₀ (μM) ^b	IS ^c	
				<i>L. a.</i> (A)	<i>L. b.</i> (B)	Macrófagos (C)	C/A	C/B
 38	-	-	-	> 87,00	> 87,00	> 100,00	-	-
 39	-	-	-	> 87,00	> 87,00	> 100,00	-	-
40	N ₃	-	-	14,95 ± 0,31	27,61 ± 0,48	1,11 ± 0,24	0,1	0,04
41	NH ₂	-	-	> 87,00	> 87,00	35,48 ± 0,47	-	-
42	NH(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-	-	> 87,00	> 87,00	9,00 ± 0,13	-	-
43	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-	-	> 87,00	> 87,00	> 100,00	-	-
63	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ Ph	Cl	2,87 ± 0,17	4,64 ± 0,24	15,75 ± 1,91	5,5	3,4
65	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	I	11,41 ± 0,18	2,61 ± 0,19	10,53 ± 0,05	0,9	4,0

(Conclusão)

Composto	R ₁	R ₂	X	CI ₅₀ (μM) ^a		CC ₅₀ (μM) ^b	IS ^c	
				<i>L. a.</i> (A)	<i>L. b.</i> (B)	Macrófagos (C)	C/A	C/B
64	N ₃	CH ₂ Ph	Cl	1,09 ± 0,06	0,46 ± 0,03	< 0,098	< 0,1	< 0,2
66	N ₃	CH ₃	I	1,07 ± 0,02	1,92 ± 0,25	0,37 ± 0,05	0,3	0,2
35	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃		Cl	4,53 ± 0,20	5,88 ± 0,86	7,93 ± 0,24	1,7	1,35
	-	-	-	23,92 ± 0,80	34,17 ± 1,65	> 100,00	> 4,2	> 3,00
Amb^d	-	-	-	0,15 ± 0,009	0,11 ± 0,02	-	-	-

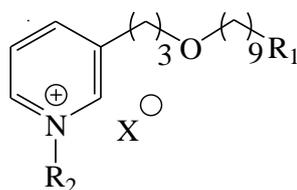
^a CI₅₀ valores em promastigota de *L. amazonensis* (*L.a.*) e de *L. braziliensis* (*L.b.*).^b CC₅₀ valores em macrófagos peritoneais de camundongos.^c IS: índice de seletividade (CC₅₀ de macrófagos / CI₅₀ de forma promastigota).^d Amb (anfotericina B) foi usada como droga de referência.

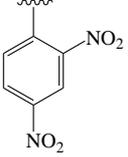
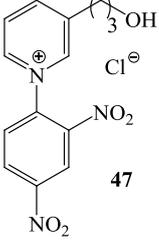
Dentre os doze compostos testados, cinco apresentaram atividade leishmanicida significativa com CI_{50} abaixo de 10 μM . Os compostos **64** e **66** foram os mais ativos contra ambas as espécies de *Leishmania* com CI_{50} na faixa de 0,46 μM a 1,92 μM . Ambos os compostos têm um grupo azido terminal e cadeia alquila com o mesmo comprimento. Em comparação com o composto **40**, a quaternização do nitrogênio piridínico levou ao aumento significativo da atividade leishmanicida desses compostos. Aparentemente, nem o tipo de reagente usado para alquilação do anel piridínico, nem o tipo de contra-íon influenciaram a atividade em ambas as espécies de *Leishmania*. Os sais **63**, **65** e **35** contendo um grupo éster na cadeia lateral, similarmente ao alcaloide natural viscosalina, também foram muito ativos. Em geral, todos os sais de piridínio foram mais ativos que seu precursor piridínico correspondente (**40** e **43**). Outra evidência que sugeriu a importância do grupo azido é o fato do composto **43** ter sido o mais ativo dentre os compostos piridínicos (**40**, **41**, **42** e **43**).

Em relação ao efeito de citotoxicidade em macrófagos, os compostos apresentaram toxicidade significativa contra macrófagos peritoneais de camundongos e somente três compostos apresentaram índice de seletividade acima de 1 (Tabela 2, p. 33 e 34). Os compostos com melhor atividade anti-promastigota (**64** e **66**) exibiram forte toxicidade contra macrófagos.

Dentre os compostos testados contra a forma promastigota de espécies de *Leishmania* (Tabela 2, p. 33 e 34) somente **63**, **65**, **35** e **47** apresentaram atividade anti-promastigota significativa ($CI_{50} < 25 \mu M$) e índice de seletividade acima ou próximo de 1,00. Sendo assim, esses compostos também foram testados quanto à sua atividade leishmanicida contra a forma amastigota, que é responsável pela doença (leishmaniose) no hospedeiro humano. Para essa avaliação foi empregada a forma amastigota de *L. amazonensis* e anfotericina B como substância de referência (a 5 μM , inibiu 64% dos amastigotas após 72 horas de tratamento). Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 3 (página 36). Observou-se que os valores de CI_{50} , para a forma amastigota intracelular, encontraram-se na faixa de 8,77 μM a 22,32 μM e foram próximos aos valores apresentados contra a forma promastigota de *L. amazonensis* (Tabela 2, p. 33 e 34).

Tabela 3 – Efeitos de análogos de alcaloides marinhos 3-alquipiridínicos sobre a forma amastigota de *L. amazonensis*.



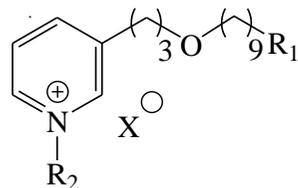
Composto	R ₁	R ₂	X	CI ₅₀ (μM)
63	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ Ph	Cl	8,77 ± 2,04
65	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	I	12,60 ± 0,87
35	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃		Cl	8,88 ± 12,10
	-	-	-	22,32 ± 8,30

3.10.3 – Atividade Antimicrobiana

A atividade antimicrobiana dos compostos **35**, **40**, **41**, **42**, **43**, **63**, **64** e **67** foi avaliada usando as bactérias da coleção de culturas American Type Culture Collection (ATCC), Rochville, MD, USA. Foram utilizadas as seguintes bactérias alvo: *Staphylococcus aureus* ATCC 25295, *Escherichia coli* ATCC 18804, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 49189, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Bacillus cereus* ATCC 11778 e *Klebsiella oxytoca* ATCC 49131. Os compostos acima citados foram testados em oito concentrações diferentes que variaram de 1,5 a 200 μg/mL. Os testes foram realizados em triplicata e o cloranfenicol foi usado como padrão. Os resultados da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foram expressos como a menor concentração da amostra que inibiu o crescimento visual do microrganismo alvo e foram verificados por meio de leitura visual.

Logo após a determinação da CIM, realizou-se um teste para verificar o efeito bacteriostático dos compostos ativos. Nesse teste, utilizou-se 100 µL do poço da CIM e transferiu-se para uma placa de petri com meio de cultivo apropriado para o crescimento de bactérias. Após 24 horas, verificou-se o número de colônias que apareceram. Os resultados encontrados estão apresentados na Tabela 4 (páginas 38 e 39).

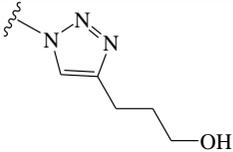
Tabela 4 – Concentração Inibitória Mínima (CIM) de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alkilpiridínicos.



(Continua)

Composto	R ₁	R ₂	X	CIM (µg/mL)					
				S.A. ¹ ATCC 25295	E.C. ² ATCC 18804	B.C. ³ ATCC 11778	S.T. ⁴ ATCC 14028	P.A. ⁵ ATCC 49189	K.O. ⁶ ATCC 49131
40	N ₃	-	-	n.a	n.a	200*	n.a	n.a	n.a
41	NH ₂	-	-	50*	200*	n.a	200*	100*	200*
42	NH(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-	-	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
43	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	-	-	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
63	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₂ Ph	Cl	6,25	100	12,5	n.a	n.a	n.a
64	N ₃	CH ₂ Ph	Cl	6,25	50	12,5	100	n.a	100
35	NBoc(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃		Cl	25	n.a	50	n.a	n.a	n.a

(Conclusão)

Composto	R ₁	R ₂	X	CIM (µg/mL)					
				S.A. ¹ ATCC 25295	E.C. ² ATCC 18804	B.C. ³ ATCC 11778	S.T. ⁴ ATCC 14028	P.A. ⁵ ATCC 49189	K.O. ⁶ ATCC 49131
67		-	-	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Cloranfenicol	-	-	-	16	8	16	16	8	8

¹ S.A. *Staphylococcus aureus*

² E.C. *Escherichia coli*

³ B.C. *Bacillus cereus*

⁴ S.T. *Salmonella typhimurium*

⁵ P.A. *Pseudomonas aeruginosa*

⁶ K.O. *Klebsiella oxytoca*

* Amostras que apresentaram efeito bacteriostático.

Controle: Cloranfenicol

n.a.: não ativo nas concentrações empregadas no teste.

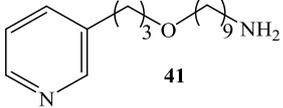
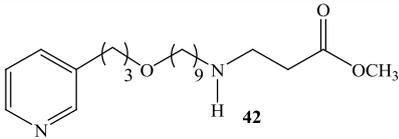
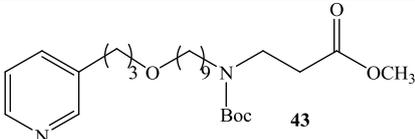
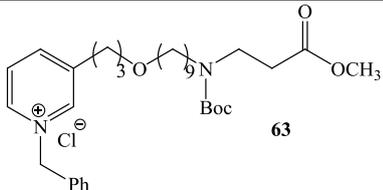
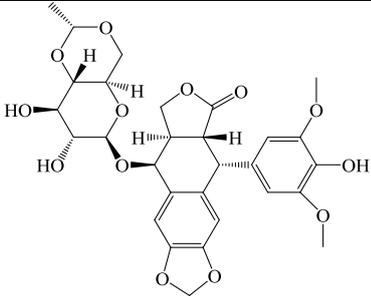
Nem todos os compostos avaliados apresentaram atividade antimicrobiana, haja visto que os derivados piridínicos **42**, **43** e **67** não foram ativos contra nenhum dos microrganismos utilizados. Os derivados piridínicos **40** e **41** apresentaram somente efeito bacteriostático, sendo que o composto **40** foi seletivo contra o *Bacillus cereus* e o composto **41** foi ativo contra todos os microrganismos utilizados à exceção do *Bacillus cereus*. É importante ressaltar que somente o composto **41** apresentou atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Os compostos mais ativos, dentre aqueles avaliados, foram os sais de piridínio **63** e **64** que apresentaram CIM de 6,25 µg/mL para *Staphylococcus aureus* e 12,5 µg/mL para *Bacillus cereus*. Esses compostos se mostraram mais ativos contra *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* que o padrão utilizado (cloranfenicol 16 µg/mL), uma vez que apresentaram valores de CIM menores que o valor do padrão. O composto **63** também apresentou atividade contra *Escherichia coli* e **64** só não foi ativo contra *Pseudomonas aeruginosa*. Esses resultados sugeriram que a quaternização do nitrogênio piridínico de **40** e **43**, resultando na obtenção de **64** e **63** respectivamente, levou a um aumento significativo da atividade antimicrobiana.

3.10.4 – Atividade Citotóxica

Foi avaliado o potencial anticâncer *in vitro* dos compostos **41**, **42**, **43** e **63** contra duas linhagens de células cancerígenas: células de carcinoma de cólon (RKO) e células de melanoma (SK-MEL-28), usando o método colorimétrico do corante tetrazólico (MTT) e etoposídeo como padrão. Conforme apresentado na Tabela 5 (página 41), os resultados da atividade citotóxica foram expressos como a concentração que matou 50% das células (CI₅₀).

Tabela 5 – Perfil citotóxico *in vitro* de análogos oxigenados de alcaloides marinhos 3-alquilpiridínicos contra células humanas de carcinoma de cólon (RKO) e células de melanona (SK-MEL-28).

Composto	CI ₅₀ (μM)±D.P. ¹	
	RKO	SK-MEL-28
 41	3,95 ± 0,179	5,03 ± 0,898
 42	21,67 ± 3,292	23,32 ± 8,779
 43	> 21,52	> 21,52
 63	3,21 ± 0,135	4,23 ± 0,676
 Etoposídeo	0,20 ± 0,010	0,52 ± 0,023

¹Média±desvio padrão.

Conforme pode-se observar na Tabela 5 acima, a maioria dos compostos testados apresentaram atividade citotóxica contra as células cancerígenas usadas. Modificações químicas na posição amino de **41** levaram a uma redução significativa na atividade dos compostos resultantes **42** e **43**. A quaternização do nitrogênio piridínico de **43**, resultando em **63**, levou a um aumento significativo na atividade anticâncer,

tornando **63** o composto mais ativo contra as células SK-MEL-28 e aumentando sua atividade contra as células RKO de aproximadamente 6,7 vezes.

4 – CONCLUSÕES

✓ Nesta parte do presente trabalho, por meio da química de sais de piridínio, foram obtidas as substâncias apresentadas na Figura 7, sendo 15 inéditas. Foram obtidos 1 análogo oxigenado (**41**) do alcalóide marinho **teonalidina C** (Figura 4, p. 5), 6 sais de piridínio (**50**, **51**, **63**, **64**, **65** e **66**) e 2 sais de Zincke (**35** e **47**). Treze substâncias, dentre as inéditas obtidas, foram avaliadas quanto às suas potenciais atividades antimalárica, leishmanicida, antimicrobiana e antitumoral apresentando alguns resultados promissores.

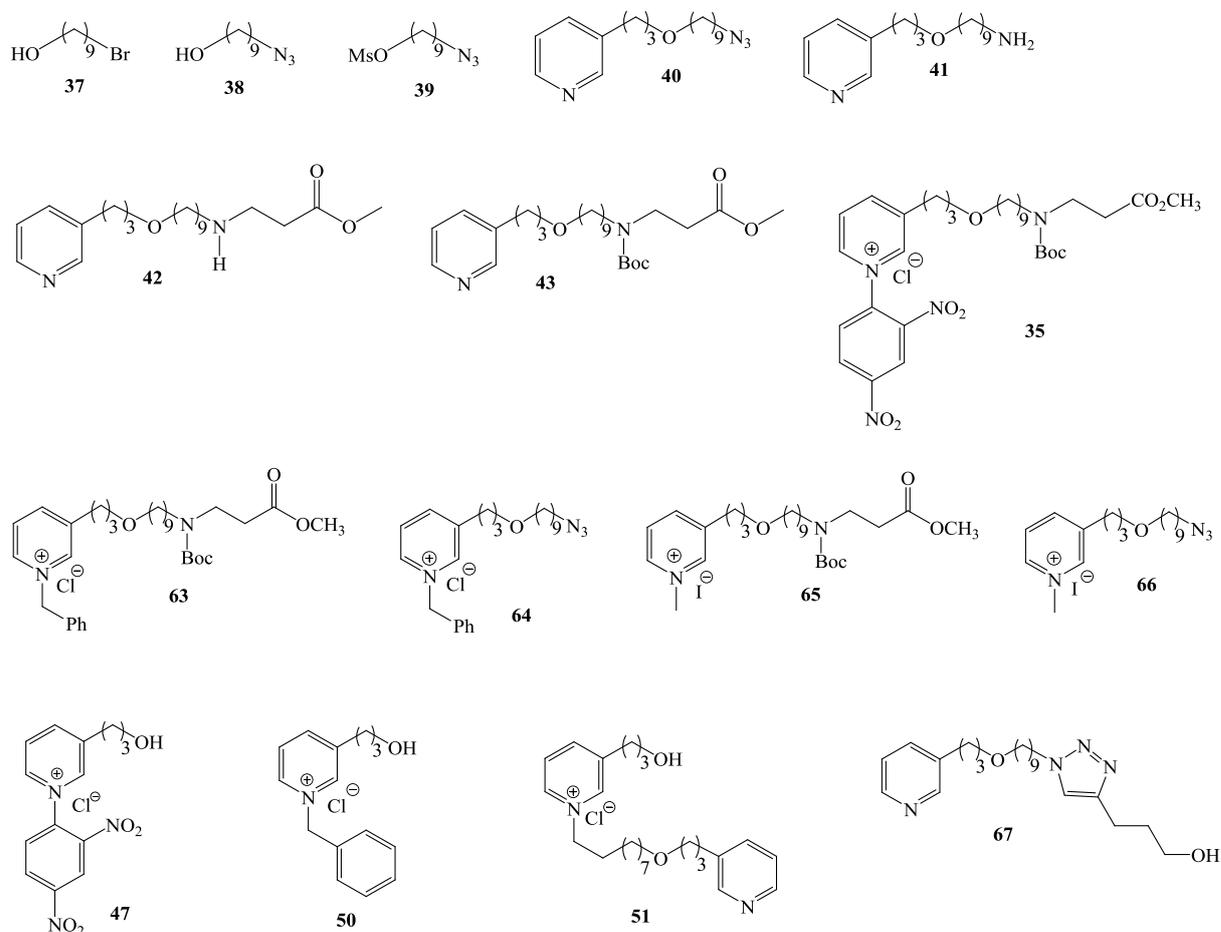


Figura 7 – Compostos obtidos durante a síntese de análogos oxigenados de alcalóides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos.

✓ A etapa final envolvendo a reação de Zincke (Esquema 14, p. 22) entre o sal **35** e a amina primária **41** para a obtenção do análogo oxigenado da viscosalina (Figura 3, p. 4) apresentou inúmeros problemas e não pode ser realizada com sucesso.

✓ Todos os compostos (**41**, **42**, **43** e **63**) testados (Figura 7, p. 43) quanto à atividade antimalárica *in vitro* contra *P. falciparum* cloroquina-resistente clone W2 foram ativos, sendo **63** o composto mais ativo e com maior índice de seletividade. Esse teste preliminar demonstrou que a atividade antimalárica e a citotoxicidade de análogos oxigenados de alcalóides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos, obtidos neste trabalho, foi modificada significativamente por alterações estruturais nesses compostos. Assim sendo, tais compostos representam uma matriz promissora para o desenvolvimento de uma nova classe de agentes antimaláricos, merecendo uma investigação mais aprofundada.

✓ Em relação à atividade leishmanicida, os compostos testados mostraram-se ativos, mas apresentaram toxicidade para macrófagos peritoneais. Dentre os doze compostos testados (**35**, **38**, **39**, **40**, **41**, **42**, **43**, **47**, **63**, **64**, **65** e **66**) (Figura 7, p. 43), cinco (**35**, **63**, **64**, **65** e **66**) mostraram forte atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. braziliensis* com CI_{50} abaixo de 10 μM . Os compostos **35** e **63** mostraram a melhor atividade sobre amastigotas intracelulares de *L. amazonensis* (valores de CI_{50} de 8,88 e 8,77 μM , respectivamente).

✓ A avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos **35**, **40**, **41**, **42**, **43**, **63**, **64** e **67** (Figura 7, p. 43) revelou que **40** e **41** apresentaram atividade bacteriostática contra os microrganismos empregados e diferentes espectros de ação. Já os sais de piridínio **63** e **64** e o sal de Zincke **35** apresentaram importante atividade bactericida, sugerindo a necessidade do núcleo piridínico com o nitrogênio quaternário para esse tipo de atividade antimicrobiana. Além disso, esses compostos também apresentaram diferenças quanto aos seus espectros de ação.

✓ A avaliação do potencial anticâncer *in vitro* dos compostos **41**, **42**, **43** e **63** (Figura 7, p. 43) revelou a atividade citotóxica desses contra as linhagens de células tumorais humanas empregadas. Além disso, os experimentos confirmaram o potencial citotóxico dessa classe de substâncias, corroborando com os resultados obtidos na avaliação da citotoxicidade durante os testes de atividade antimalárica e leishmanicida desses e de outros análogos oxigenados de alcalóides marinhos do tipo 3-alkilpiridínicos, obtidos neste trabalho. Sendo assim, os resultados encontrados sugerem que essa classe de substâncias pode ser promissora no desenvolvimento de novos compostos com atividade anticâncer.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – Métodos Gerais

Os espectros na região do infravermelho foram registrados no espectrofotômetro modelo Spectrum One, Perkin Elmer, Massachusetts, IL, EUA (Faculdade de Farmácia, UFMG). Os espectros obtidos são resultado da média obtida de 4 varreduras realizadas com resolução de 4 cm^{-1} . Para a atribuição de bandas no infravermelho utilizou-se como referência Silverstein, Webster e Kiemle (2007).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetro BRUKER AVANCE DPX 200 e DRX 400 (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Os espectros de massas ESI-MS foram realizados no aparelho BRUKER ESQUIRE 3000 PLUS. As análises de GC/MS foram realizadas em cromatógrafo FOCUS GC THERMO ELECTRON equipado com uma coluna OV-5-MS de 30 m (Thermo Electron, 0,25 mm, 0,25 μm de espessura de filme) e com um injetor *split/splitless* ligado a um espectrômetro de massa do tipo quadrupolo Thermo Electron e modelo DSQ II (Instituto de Química, UNICAMP).

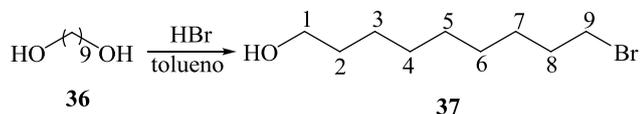
Para a CCD foi utilizada sílica gel 60 G Merck sobre lâmina de vidro. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm. Utilizou-se como revelador: vapor de iodo (eficiente para todos os compostos sintetizados). Para CCD preparativa foi utilizada placa de vidro de 20x20 cm revestida com camada de sílica gel 60 G Merck de 1,00 mm de espessura. Para CCS foi utilizada sílica gel (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) Merck.

Os solventes puros e/ou anidros utilizados foram preparados segundo procedimentos descritos por Perrin, Armarego e Perrin (1996).

IMPORTANTE: Em algumas estruturas químicas, a numeração dos átomos adotada não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que compostos com estruturas análogas pudessem ter os seus dados de RMN comparados, quando necessário.

5.2 – Descrição dos experimentos de síntese

5.2.1 – Síntese do 9-bromononan-1-ol (**37**)



Em um balão contendo uma suspensão de 1,9-nonadiol **36** (5,00 g, 31,21 mmol) em 60 mL de tolueno, conectado a um sistema extrator de água (aparelho de Dean-Stark) e a um condensador, foi adicionado o HBr 47% p/p (4 mL, 34,64 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética a 110 °C durante 22 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano/ AcOEt 80/20). A destilação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu um resíduo que foi purificado em coluna de sílica (eluente: hexano/ AcOEt 100/0, 90/10, 80/20, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **37** (5,64 g, 25,28 mmol, 81% de rendimento) como um óleo de cor castanha.

F.M.: C₉H₁₉BrO

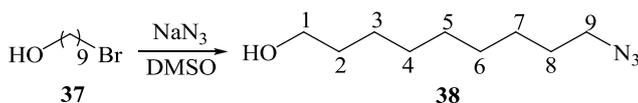
M.M.: 223,25 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3424 (v O-H álcool); 2920, 2852 (v C-H alifático); 1049 (v C-O álcool primário).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 20**, p. 151): 1,32-1,41 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7); 1,50-1,60 (m, 2H, H-2); 1,75-1,92 (m, 3H, H-8 e OH); 3,41 (t, $J_{9,8}=6,8$ Hz, 2H, H-9); 3,64 (t, $J_{1,2}=6,5$ Hz, 2H, H-1).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 21**, p. 151): 25,7; 28,1; 28,7; 29,3; 29,4; 32,7; 32,8 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8); 34,1 (C-9); 63,0 (C-1).

5.2.2 – Síntese do 9-azidononan-1-ol (**38**)



Inicialmente preparou-se uma solução estoque 0,5 mol.L⁻¹ de NaN₃ em DMSO. Para obtenção dessa solução, o NaN₃ em DMSO foi agitado vigorosamente à temperatura ambiente durante

24 h. Em um balão contendo 9-bromononan-1-ol **37** (4,11 g, 18,42 mmol) foram adicionados 41 mL (1,33 g, 20,50 mmol) da solução estoque de NaN₃. A solução resultante foi agitada magneticamente à temperatura ambiente durante 23 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano/ AcOEt 80/20). À reação adicionaram-se 40 mL de água destilada e manteve-se o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 10 min. A mistura foi então extraída com Et₂O (3 x 25 mL) e as fases etéreas reunidas foram lavadas com água destilada (2 x 30 mL) e com solução aquosa saturada com NaCl (1 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: hexano/ AcOEt 100/0, 90/10, 80/20, 50/50). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **38** (3,32 g, 17,91 mmol, 97% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₉H₁₉N₃O

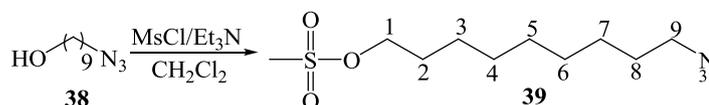
M.M.: 185,27 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3334 (v O-H álcool); 2927, 2856 (v C-H alifático); 2093 (v_{ass} -N₃); 1257 (v_s - N₃); 1055 (v C-O álcool primário).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 22**, p. 152): 1,21-1,45 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7); 1,53-1,60 (m, 4H, H-2 e H-8); 1,74 (s, 1H, OH); 3,26 (t, J_{9,8}=6,8 Hz, 2H, H-9); 3,63 (t, J_{1,2}=6,50 Hz, 2H, H-1).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 23**, p. 152): 25,7; 26,7; 28,8; 29,1; 29,3 (C-3, C-4, C-5, C-6, C-7); 29,4; (C-2 OU C-8); 32,7 (C-2 OU C-8); 51,5 (C-9); 62,9 (C-1).

5.2.3 – Síntese do metanossulfonato de 9-azidononila (**39**)



A uma solução de 9-azidononanol-1-ol **38** (3,12 g, 16,84 mmol) em CH₂Cl₂ a 0 °C adicionaram-se MsCl (2,6 mL, 33,68 mmol) e Et₃N (9,3 mL, 67,36 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 h. Após esse tempo, a mistura foi vertida sobre gelo picado e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e em seguida destilada sob pressão reduzida. O resíduo

obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: hexano/ AcOEt 100/0, 90/10, 50/50, 30/70). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **39** (4,01 g, 15,24 mmol, 90% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₁₀H₂₁N₃O₃S

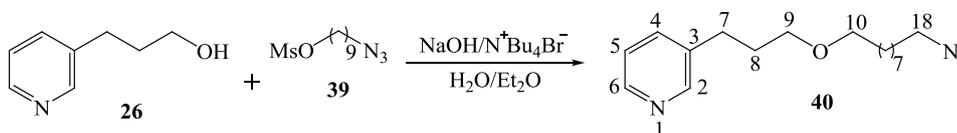
M.M.: 263,36 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2930, 2857 (ν C-H alifático); 2093 (ν -N₃); 1351 (ν_{ass} -S(=O)₂); 1170 (ν_s -S(=O)₂).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 24**, p. 153): 1,21-1,49 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7); 1,57-1,63 (m, 2H, H-8); 1,71-1,78 (m, 2H, H-2); 3,01 (s, 3H, CH₃); 3,26 (t, $J_{9,8}$ =6,8 Hz, 2H, H-9); 4,22 (t, $J_{1,2}$ =6,5 Hz, 2H, H-1).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 25**, p. 153): 25,4; 26,6; 28,8; 28,9; 29,0; 29,1; 29,2 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8); 37,3 (CH₃); 51,4 (C-9); 70,2 (C-1).

5.2.4 – Síntese do 3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina (**40**)



Em um balão foram adicionados o 3-(3-hidroxipropil)-piridina **26** (1,81 g, 12,94 mmol), o metanossulfonato de 9-azidononila **39** (3,32 g, 12,60 mmol), brometo de tetrabutilamônio (1,35 g, 4,20 mmol), 30 mL de Et₂O e 10 mL de solução aquosa de NaOH (50% p/v). A mistura foi mantida sob agitação magnética vigorosa à temperatura ambiente durante 72 horas. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: hexano/ AcOEt 70/30). A mistura reagente foi extraída com Et₂O (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: hexano/ AcOEt 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **40** (2,57 g, 8,44 mmol, 67% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₁₇H₂₈N₄O

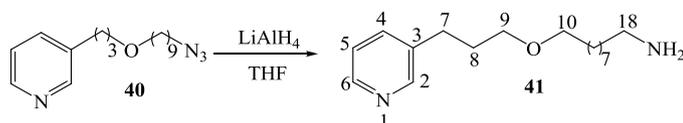
M.M.: 304,43 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2928, 2855 (ν C-H alifático); \sim 2100 (ν $-\text{N}_3$); 1112 (ν_{ass} $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$ éter); 791 e 713 (δ C-H anel piridínico).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 26**, p. 154): 1,19-1,48 (m, 8H, H-13, H-14, H-15, H-16); 1,57-1,60 (m, 6H, H-11, H-12, H-17); 1,90 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7} = 7,00$ Hz, 2H, H-8); 2,73 (t, $J_{7,8} = 7,7$ Hz, 2H, H-7); 3,26 (t, $J_{18,17} = 6,8$ Hz, 2H, H-18); 3,37-3,44 (m, 4H, H-9, H-10); 7,20-7,30 (m, 1H, H-5); 7,56 (d, $J_{4,5} = 7,6$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,60 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 27**, p. 154): 26,4; 26,9; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 29,8; 29,9; 31,2 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 51,7 (C-18); 69,6 (C-9 OU C-10); 71,3 (C-9 OU C-10); 123,7 (C-5); 136,7 (C-4); 137,9 (C-3); 146,9 (C-2 OU C-6); 149,6 (C-2 OU C-6).

5.2.5 – Síntese do 9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41)



A uma suspensão de LiAlH_4 (0,51 g, 13,54 mmol) em 15 mL de THF anidro, mantida sob agitação magnética e a 0°C , adicionou-se lentamente uma solução do composto **40** (1,76 g, 5,77 mmol) em 5 mL de THF anidro. Após o término da adição, a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 6 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10). Em seguida, adicionaram-se, lentamente, à mistura 50 mL de uma solução aquosa saturada de Sal de Rochelle (tartarato de sódio e potássio) lentamente. A mistura foi mantida sob agitação magnética até que a mesma se tornasse límpida. Realizaram-se extrações da mistura com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). A fase orgânica resultante foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 90/10, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **41** (1,26 g, 8,44 mmol, 79% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

M.M.: 278,43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

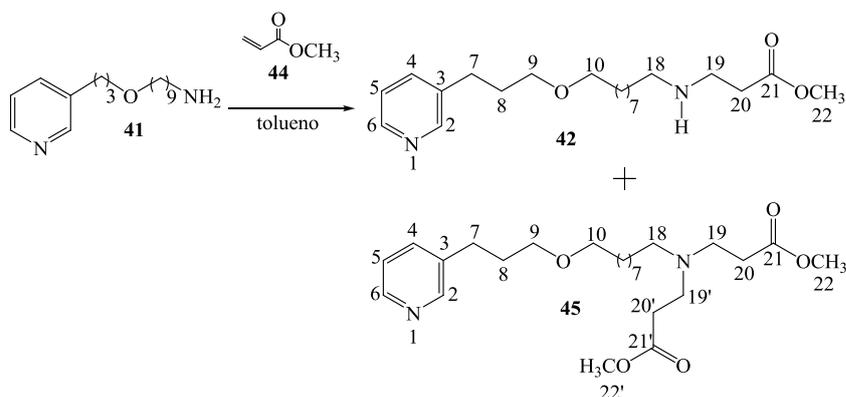
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3307 (ν N-H amina alifática); 2925, 2852 (ν C-H alifático); \sim 1100 (ν C-N amina alifática); 792 e 713 (δ C-H anel piridínico).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 28**, p. 155): 1,30-1,57 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17); 1,89 (qui, $J_{8,9}=J_{8,7}=7,5$ Hz, 2H, H-8); 2,38 (s, 2H, NH_2); 2,67-2,74 (4H, H-7, H-18); 3,37-3,44 (m, 4H, H-9, H-10); 7,21 (dd, $J_{5,4}=7,8$ Hz, $J_{5,6}=4,8$ Hz, 1H, H-5); 7,51 (d, $J_{4,5}=7,8$ Hz, 1H, H-4); 8,43-8,45 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 29**, p. 155): 26,1; 26,8; 29,3; 29,4; 29,5; 29,7; 30,9 (C-7, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 33,2 (C-8); 41,9 (C-18); 69,3 (C-9 OU C-10); 70,9 (C-9 OU C-10); 123,2 (C-5); 135,9 (C-4); 137,2 (C-3); 147,2 (C-2 OU C-6); 149,9 (C-2 OU C-6).

EM.: ESI(+)/MS: calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 279,4; obtido $(\text{M}+\text{H})^+$: m/z 279,3.

5.2.6 – Síntese do *N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil] β -alaninato de metila (**42**) e do composto **45**



A uma solução da amina **41** (0,50 g, 1,80 mmol) em 15 mL de tolueno adicionou-se acrilato de metila **44** (323 μL , 3,60 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e refluxo (115 $^\circ\text{C}$) durante 22 h. Em seguida, essa mistura foi resfriada e o término da reação foi confirmado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20). O solvente da mistura foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 95/5, 90/10, 85/15, 80/20). A eliminação do solvente das frações combinadas, sob pressão reduzida, forneceu como produto principal da reação o composto **42** (0,46 g, 1,26 mmol, 70% de rendimento), um óleo de cor castanha, e como principal subproduto o composto **45** (0,16 g, 0,36 mmol, 20% de rendimento), também um óleo de cor castanha.

Dados referentes ao composto 42:

F.M.: C₂₁H₃₆N₂O₃

M.M.: 364,52 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2927, 2854 (v C-H alifático); 1735 (v C=O éster alifático); 1637 (δ_s C-N amina alifática); 1109 (v C-N amina alifática); 792 e ~ 713 (δ C-H de anel piridínico).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 30**, p. 156): 1,20-1,40 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16); 1,54-1,57 (m, 4H, H-11, H-17); 1,89 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7} = 6,9$ Hz, 2H, H-8); 2,61-2,74 (m, 6H, H-7, H-18, H-20); 2,88-3,00 (m, 2H, H-19); 3,36-3,44 (m, 4H, H-9, H-10); 3,69 (s, 3H, CH₃); 7,21 (dd, $J_{5,4} = 7,6$ Hz, $J_{5,6} = 4,8$ Hz, 1H, H-5); 7,51 (d, $J_{4,5} = 7,6$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,50 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 31**, p. 156): 26,1; 27,1; 29,2; 29,3; 29,4; 29,7; 30,9; 33,7 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17, C-20); 44,6; 49,5 (C-18, C-19); 51,6 (CH₃); 69,4 (C-9 OU C-10); 70,9 (C-9 OU C-10); 123,2 (C-5); 135,9 (C-4); 137,2 (C-3); 147,2 (C-2 OU C-6); 149,9 (C-2 OU C-6); 172,9 (C-21).

EM.: ESI(+)/MS: calculado (M+H)⁺ 365,5; obtido (M+H)⁺: m/z 365,4.

Dados referentes ao composto 45:

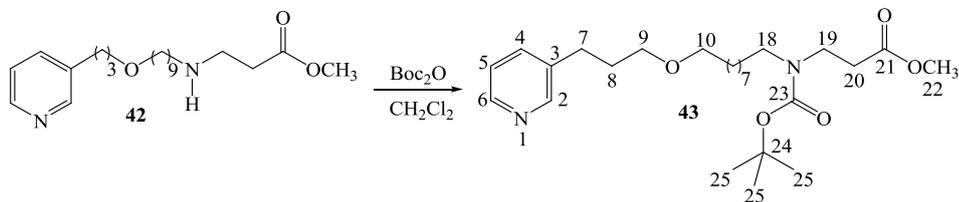
F.M.: C₂₅H₄₂N₂O₅

M.M.: 450,61 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 32**, p. 157): 1,28-1,44 (m, 12H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16; H-17); 1,54-1,60 (m, 2H, H-11); 1,89 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7} = 7,0$ Hz, 2H, H-8); 2,36-2,47 (m, 6H, H-7, H-20, H-20'); 2,67-2,80 (m, 6H, H-18, H-19, H-19'); 3,37-3,44 (m, 4H, H-9, H-10); 3,67 (s, 6H, 2 x CH₃); 7,21 (dd, $J_{5,4} = 7,7$ Hz, $J_{5,6} = 4,9$ Hz, 1H, H-5); 7,51 (d, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,50 (s, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 33**, p. 157): 26,2; 27,1; 27,3; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 30,9 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 32,5 (C-20, C-20'); 49,2 (C-18 OU C-19, C-19'); 51,5 (C-18 OU C-19, C-19'); 53,8 (2 x CH₃); 69,4 (C-9 OU C-10); 71,0 (C-9 OU C-10); 123,2 (C-5); 135,9 (C-4); 137,2 (C-3); 147,3 (C-2 OU C-6); 149,9 (C-2 OU C-6); 173,1 (C-21, C-21').

5.2.7 – Síntese do *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil] β -alaninato de metila (**43**)



A uma solução do composto **42** (0,72 g, 1,96 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se uma solução de Boc₂O (0,71 g, 3,27 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 22 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: AcOEt). Adicionaram-se 20 mL de água destilada à mistura reagente e procedeu-se a extrações com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). A fase orgânica reunida foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia “flash” em coluna de sílica (eluente: AcOEt). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **43** (0,85 g, 1,83 mmol, 93% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₂₆H₄₄N₂O₅

M.M.: 464,64 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2928, 2855 (ν C-H alifático); 1737 (ν C=O éster alifático); 1690 (ν C=O carbamato); 1113 (ν_{ass} -C-O-C éter); 714 (δ C-H de anel piridínico).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 34**, p. 158): 1,29 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,40-1,50 (m, 12H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16); 1,54-1,57 (m, 2H, H-17); 1,89 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7} = 7,0$ Hz, 2H, H-8); 2,57 (t, $J_{20,19} = 7,0$ Hz, 2H, H-20); 2,71 (t, $J_{7,8} = 7,6$ Hz, 2H, H-7); 3,17 (t, $J_{18,17} = 7,1$ Hz, 2H, H-18); 3,36-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 7,19-7,28 (m, 1H, H-5); 7,51 (d, $J_{4,5} = 7,8$ Hz, 1H, H-4); 8,40-8,50 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 35**, p. 158): 26,1; 26,7; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,7; 30,9 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 28,4 (CH₃ *t*-butila); 33,3 (C-20); 43,2 (C-19); 47,6 (C-18); 51,6 (OCH₃); 69,4 (C-9 OU C-10); 71,0 (C-9 OU C-10); 79,4 (C-24); 123,2 (C-5); 135,9 (C-4); 137,2 (C-3); 147,3 (C-2 OU C-6); 149,9 (C-2 OU C-6); 155,3 (C-23); 172,4 (C-21).

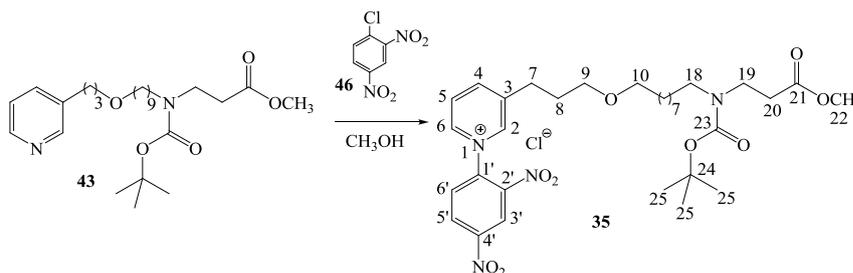
EM.: ESI(+)/MS: calculado (M+H)⁺ 465,6; obtido (M+H)⁺: m/z 465,4.

5.2.8 – Preparação dos sais de Zincke

5.2.8.1 – Metodologia Geral

A uma solução do derivado piridínico em CH₃OH, adicionou-se o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno e manteve-se a mistura sob agitação magnética e refluxo (75 °C) durante 24 h. Em seguida, a mistura reagente foi resfriada e o término da reação foi confirmado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 80/20). O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica. A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto desejado.

5.2.8.1.1 – Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio (35)



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.8.1, p. 52) foram colocados para reagir uma solução do composto **43** (0,31 g, 0,67 mmol) em 2 mL de CH₃OH e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **46** (0,30 g, 1,46 mmol). Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **35** (0,43 g, 0,64 mmol, 95% de rendimento) como um óleo de cor castanha.

F.M.: C₃₂H₄₇ClN₄O₉

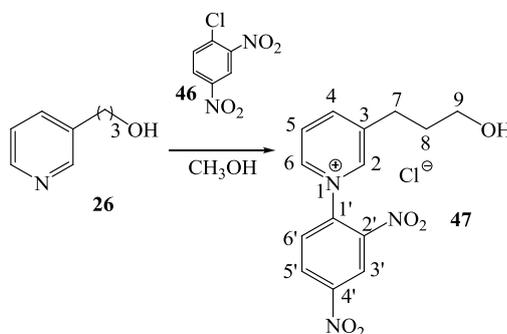
M.M.: 667,19 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2928, 2856 (ν C-H alifático); 1737 (ν C=O éster alifático); 1688 (ν C=O carbamato); 1542 (ν_{ass} -NO₂ de ArNO₂); ~1360 (ν_s -NO₂ de ArNO₂); 835 (δ C-H de anel aromático substituído).

RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD), δ (ppm) (**Figura 36**, p. 159): 1,32 (s, 9H, 3 x CH_3 *t*-butila); 1,40-1,56 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17); 2,04-2,10 (m, 2H, H-8); 2,57 (t, $J_{20,19}=6,8$ Hz, 2H, H-20); 3,10 (t, $J_{7,8}=7,5$ Hz, 2H, H-7); 3,21 (t, $J_{18,17}=7,1$ Hz, 2H, H-18); 3,41-3,56 (m, 6H, H-9, H-10, H-19); 3,67 (s, 3H, OCH_3); 8,30-8,38 (m, 2H, H-5 e H-6'); 8,84-8,95 (m, 2H, H-4 e H-5'); 9,20 (d, $J_{6,5}=5,2$ Hz, 1H, H-6); 9,24-9,32 (m, 2H, H-2 e H-3').

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CD_3OD), δ (ppm) (**Figura 37**, p. 159): 27,3; 27,8; 30,4; 30,5; 30,6; 30,7; 30,8; 31,2; 34,0 OU 34,1 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 28,8 (CH_3 *t*-butila); 34,0 OU 34,1 (C-20); 44,5 (C-19); 48,7 (C-18); 52,3 (OCH_3); 70,2 (C-9 OU C-10); 72,1 (C-9 OU C-10); 81,1 (C-24); 123,2 (C-3'); 129,0 (C-5 OU C-6'); 131,2 (C-4 OU C-5'); 132,7 (C-5 OU C-6'); 140,2 (C-3); 144,6 (C-2' OU C-4'); 144,7 (C-6); 145,5 (C-2' OU C-4'); 146,5 (C-2); 150,2 (C-4 OU C-5'); 151,1 (C-1'); 157,1 (C-23); 173,9 (C-21).

5.2.8.1.2 – Síntese do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxipropil)piridínio (48)



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.8.1, p. 52) foram colocados para reagir uma solução do 3-(3-hidroxipropil)-piridina **26** (0,51 g, 3,72 mmol) em 4 mL de CH_3OH e o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno **46** (1,50 g, 7,40 mmol). Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20, 50/50, 40/60). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **47** (1,26 g, 3,72 mmol, 100% de rendimento) como um sólido de cor amarela.

F.M.: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_5$

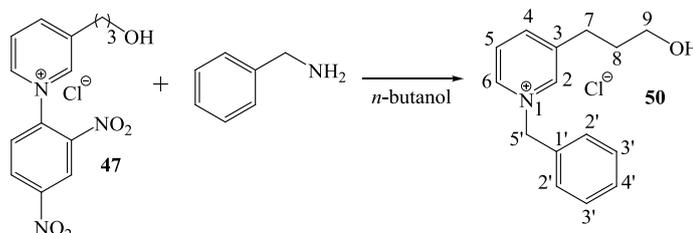
M.M.: $339,73 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3420, 3233 (ν O-H álcool); 3053, 3015 (ν C-H aromático); 2944, 2874 (ν C-H alifático); ~ 1550 ($\nu_{\text{ass}} -\text{NO}_2$ de ArNO_2); 1338 ($\nu_{\text{s}} -\text{NO}_2$ de ArNO_2); 1062 (ν C-O álcool).

RMN de ^1H (200 MHz, D_2O), δ (ppm) (**Figura 38**, p. 160): 2,04 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7} = 7,0$ Hz, 2H, H-8); 3,09 (t, $J_{7,8} = 7,7$ Hz, 2H, H-7); 3,71 (t, $J_{9,8} = 6,3$ Hz, 2H, H-9); 8,24-8,34 (m, 2H, H-5 e H-6'); 8,85 (d, $J_{4,5} = 8,2$ Hz, 1H, H-4); 8,95 (dd, $J_{5',6'} = 8,7$ Hz, $J_{5',3'} = 2,5$ Hz, 1H, H-5'); 9,04 (d, $J_{6,5} = 6,2$ Hz, 1H, H-6); 9,12 (s, 1H, H-2); 9,38 (d, $J_{3',5'} = 2,4$ Hz, 1H, H-3').

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, D_2O), δ (ppm) (**Figura 39**, p.160): 30,3 (C-7); 33,3 (C-8); 61,9 (C-9); 124,2 (C-3'); 129,5 (C-5 OU C-6'); 132,1 (C-5'); 132,6 (C-5 OU C-6'); 140,2 (C-1'); 144,5 (C-2); 145,6 (C-3); 145,9 (C-4); 150,7 (C-6); 151,1 (C-2', C-4').

5.2.9 - Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-hidroxiopropil)piridínio (50)



À solução do sal de Zincke **47** (0,10 g, 0,30 mmol) em 5 mL de *n*-butanol, adicionou-se a benzilamina (0,03 g, 0,31 mmol) solubilizada em 5 mL de *n*-butanol. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e refluxo (120 °C) durante 92 h. Em seguida, essa mistura foi resfriada e o término da reação foi confirmado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20). O solvente da mistura foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido dissolvido numa mistura de água destilada (10 mL) e Et_2O (10 mL). Procedeu-se à extração e a fase aquosa obtida foi extraída mais duas vezes com Et_2O (2 x 10 mL). As fases aquosas reunidas foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 70/30, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, resultou em uma fração contendo o produto **50**. Após a purificação dessa fração, por meio de CCD preparativa (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2; revelador: solução clorofórmica de iodo 0,4 %), obteve-se o produto **50** puro (0,01 g, 0,05 mmol, 15% de rendimento) como um óleo de cor marron.

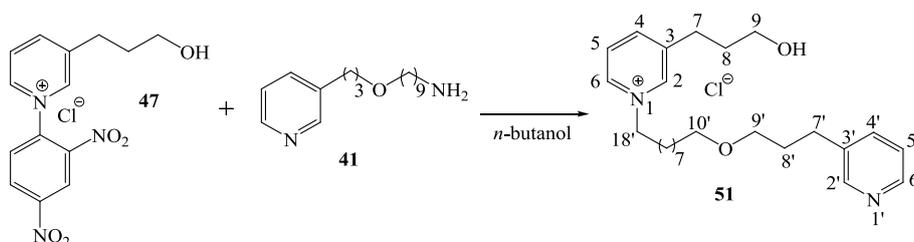
F.M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}$

M.M.: $263,76 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (200 MHz, D_2O), δ (ppm) (**Figura 40**, p. 161): 1,90 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7} = 7,1 \text{ Hz}$, 2H, H-8); 2,89 (t, $J_{7,8} = 7,8 \text{ Hz}$, 2H, H-7); 3,61 (t, $J_{9,8} = 6,3 \text{ Hz}$, 2H, H-9); 5,76 (s, 2H, CH_2Ph); 7,42-7,52 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3' e H-4'); 7,92-7,99 (m, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 8,42 (d, $J_{4,5} = 8,0 \text{ Hz}$, 1H, H-4); 8,73-8,78 (m, 2H, H-2 e H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, D_2O), δ (ppm) (**Figura 41**, p. 161): 30,3 (C-7); 33,6 (C-8); 62,1 (C-9); 66,1 (CH_2Ph); 129,6 (C-5); 130,6; 131,2; 131,5 (C-2', C-3' e C-4'); 134,6 (C-1'); 143,6; 145,2 (C-2 e C-6); 145,4 (C-3); 147,6 (C-4).

5.2.10 – Síntese do cloreto de 1-[9-[3-piridinopropanoxi]nonil]-3-(3-hidroxi)propil)piridínio (51)



À solução do sal de Zincke **47** (0,10 g, 0,30 mmol) em 3 mL de *n*-butanol, adicionou-se o composto **41** (0,08 g, 0,27 mmol) solubilizado em 2 mL de *n*-butanol. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e refluxo (120 °C) durante 54 h. Em seguida, essa mistura foi resfriada e o término da reação foi confirmado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20). O solvente da mistura foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 80/20, 70/30, 60/40, 50/50, 40/60, 30/70, 20/80, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, resultou em uma fração contendo o produto **51**. Após a purificação dessa fração, por meio de CCD preparativa (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2; revelador: solução clorofórmica de iodo 0,4 %), obteve-se o produto **51** puro (0,02 g, 0,05 mmol, 17% de rendimento) como um óleo de cor castanha.

F.M.: $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_2$

M.M.: 435,04 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O), δ (ppm) (**Figura 42**, p. 162): 1,30-1,34 (m, 10H, H-12', H-13', H-14', H-15', H-16'); 1,52-1,55 (m, 2H, H-11'); 1,90-1,99 (m, 4H, H-8, H-8'); 2,00-2,04 (m, 2H, H-17'); 2,75 (t, $J_{7',8'}$ ou $J_{7,8}=7,4$ Hz, 2H, H-7 OU H-7'); 2,95 (t, $J_{7',8'}$ ou $J_{7,8}=7,8$ Hz, 2H, H-7 OU H-7'); 3,46-3,52 (m, 4H, H-9', H-10'); 3,66-3,70 (m, 2H, H-9); 4,59 (t, $J_{18',17'}=7,2$ Hz, 2H, H-18'); 7,42 (dd, $J_{5',4'}=7,8$ Hz, $J_{5',6'}=5,0$ Hz, 1H, H-5'); 7,77 (d, $J_{4',5'}=8,0$ Hz, 1H, H-4'); 7,99 (dd, $J_{5,4}=8,0$ Hz, $J_{5,6}=6,0$ Hz, 1H, H-5); 8,38-8,39 (m, 1H, H-4); 8,41-8,45 (m, 2H, H-2' e H-6'); 8,69 (d, $J_{6,5}=6,0$ Hz, 1H, H-6); 8,75 (sl, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, D_2O), δ (ppm) (**Figura 43**, p. 162): 24,2; 24,3; 26,9; 27,3; 27,4; 27,6; 27,7; 27,9; 28,8; 29,5; 31,1 (C-7, C-7', C-8, C-8', C-11', C-12', C-13', C-14', C-15', C-16', C-17'); 59,6 (C-9); 60,9 (C-18'); 68,4 (C-9' OU C-10'); 69,6 (C-9' OU C-10'); 123,2 (C-

5'); 126,8 (C-5); 136,7 (C-4'); 137,2 (C-3; C-3'); 140,8 (C-6); 142,6 (C-2); 144,5; 145,2; 147,7 (C-4, C-2', C-6').

5.2.11 – Preparação dos sais de piridínio

5.2.11.1 – Metodologia Geral

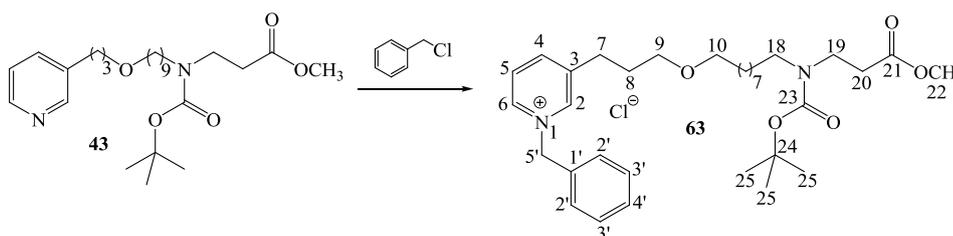
Método A

A um balão contendo o derivado piridínico, adicionou-se o BzCl. Esta mistura foi mantida sob agitação magnética e aquecimento a 90°C durante 2 h. Em seguida, o sistema foi resfriado e o término da reação foi confirmado por CCD (eluente: AcOEt). O produto obtido foi submetido a uma cromatografia “flash” em coluna de sílica (eluente: AcOEt, CH₃OH). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto desejado.

Método B

A um balão contendo o derivado piridínico, adicionou-se o CH₃I em excesso. Esta mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12 h. Em seguida, adicionaram-se à mistura 4 mL de CH₂Cl₂ e homogeneizou-se. O solvente e o excesso de CH₃I foram então removidos, sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em 1 mL de CH₂Cl₂ e fez-se placa de CCD (eluente: AcOEt) para confirmar o término da reação. O bruto da reação foi submetido a uma cromatografia “flash” em coluna de sílica (eluente: AcOEt, CH₃OH). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto.

5.2.11.1.1 - Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio (63)



Seguindo o método A da metodologia geral (item 5.2.11.1) foram colocados para reagir o derivado piridínico **43** (0,10 g, 0,22 mmol) e o BzCl (30 μ L, 0,29 mmol). Após a purificação descrita, obteve-se o produto **63** (0,13 g, 0,22 mmol, 100% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₃₃H₅₁ClN₂O₅

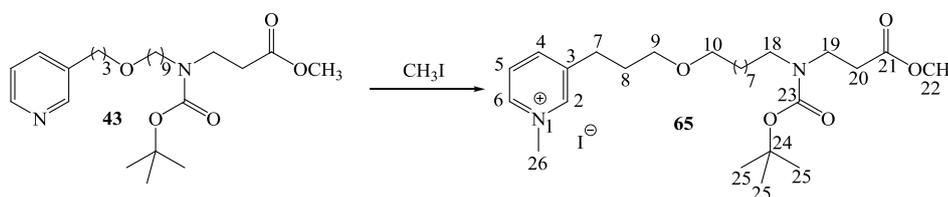
M.M.: 591,22 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2928, 2855 (ν C-H alifático); 1736 (ν C=O éster alifático); 1689 (ν C=O carbamato); ~1150 (ν -C-O éster); 1109 (ν_{ass} -C-O-C éter).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 44**, p. 163): 1,27 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,40-1,58 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16; H-17); 1,93-2,03 (m, 2H, H-8); 2,53-2,58 (m, 2H, H-20); 2,95 (t, $J_{7,8}$ =7,4 Hz, 2H, H-7); 3,17 (t, $J_{18,17}$ =7,1 Hz, 2H, H-18); 3,29-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 6,27 (s, 2H, CH₂Ph); 7,32-7,42 (m, 3H, H-3', H-4'); 7,66 (d, $J_{2',3'}$ =3,4 Hz, 2H, H-2'); 7,91-7,97 (m, 1H, H-5); 8,17 (d, $J_{4,5}$ =7,9 Hz, 1H, H-4); 9,37 (s, 1H, H-2); 9,53 (d, $J_{6,5}$ =4,5 Hz, 1H, H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 45**, p. 163): 26,0; 26,7; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 30,0 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 28,4 (CH₃ *t*-butila); 33,7 (C-20); 43,2 (C-19); 47,6 (C-18); 51,6 (OCH₃); 64,2 (CH₂Ph); 68,8 (C-9 OU C-10); 71,1 (C-9 OU C-10); 79,5 (C-24); 127,7 (C-5); 129,5; 129,8 (C-2', C-3', C-4'); 133,3 (C-1'); 142,8 (C-6); 143,7 (C-3); 144,3 (C-2); 144,8 (C-4); 155,3 (C-23); 172,4 (C-21).

5.2.11.1.2 - Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-[3-[9-[(1,1-dimetiletoxicarbonil)(3-metoxi-3-oxopropilamino)]noniloxi]propil]piridínio (**65**)



Seguindo o método B da metodologia geral (item 5.2.11.1, p. 57) foram colocados para reagir o derivado piridínico **43** (0,02 g, 0,045 mmol) e o CH₃I (3,0 mL, 48,50 mmol). Após a purificação descrita, obteve-se o produto **65** (0,03 g, 0,045 mmol, 100% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₂₇H₄₇N₂O₅

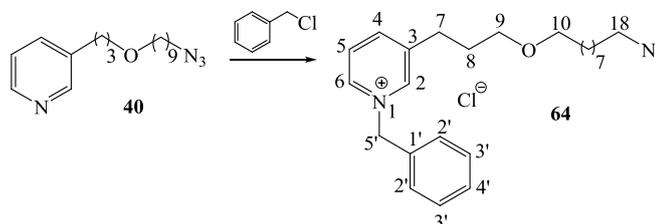
M.M.: 606,58 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 2927, 2855 (ν C-H alifático); 1736 (ν C=O éster alifático); 1687 (ν C=O carbamato); ~1150 (ν -C-O éster); 1109 (ν_{ass} -C-O-C éter).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 46**, p. 164): 1,20 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,34-1,48 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17); 1,92-1,98 (m, 2H, H-8); 2,48 (t, $J_{20,19}=6,4$ Hz, 2H, H-20); 2,93 (t, $J_{7,8}=7,6$ Hz, 2H, H-7); 3,06-3,12 (m, 2H, H-18); 3,30 (t, $J_{19,20}=6,6$ Hz, 2H, H-19); 3,36-3,39 (m, 4H, H-9, H-10); 3,59 (s, 3H, OCH₃); 4,58 (s, 3H, H-26); 7,97-8,00 (m, 1H, H-5); 8,22 (d, $J_{4,5}=8,0$ Hz, 1H, H-4); 9,07-9,09 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 47**, p. 164): 25,9; 26,5; 29,0; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,8 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 28,2 (CH₃ *t*-butila); 33,5 (C-20); 43,0 (C-19); 47,3 (C-18); 49,2 (C-26); 51,4 (OCH₃); 68,7 (C-9 OU C-10); 70,8 (C-9 OU C-10); 79,2 (C-24); 127,7 (C-5); 142,8 (C-4); 143,4 (C-3); 144,7 (C-2 OU C-6); 144,9 (C-2 OU C-6); 155,0 (C-23); 172,1 (C-21).

5.2.11.1.3 - Síntese do cloreto de 1-(metilfenil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil)piridínio (64)



Seguindo o método A da metodologia geral (item 5.2.11.1, p. 57) foram colocados para reagir o derivado piridínico **40** (0,05 g, 0,17 mmol) e o BzCl (25 μ L, 0,22 mmol). Após a purificação descrita, obteve-se o produto **64** (0,07 g, 0,15 mmol, 93% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₂₄H₃₅N₄O

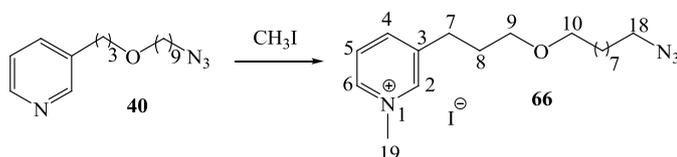
M.M.: 431,01 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3043 (ν C-H aromático); 2927, 2855 (ν C-H alifático); 2092 (ν_{ass} -N₃); 1248 (ν_{s} -N₃); 1108 (ν_{ass} -C-O-C éter).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 48**, p. 165): 1,19-1,36 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16); 1,40-1,49 (m, 2H, H-17); 1,52-1,59 (m, 2H, H-11); 1,88-1,95 (m, 2H, H-8); 2,90 (t, $J_{7,8}=7,4$ Hz, 2H, H-7); 3,21 (t, $J_{18,17}=7,0$ Hz, 2H, H-18); 3,28 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=6,6$ Hz, 2H, H-9 OU H-10); 3,35 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=5,8$ Hz, 2H, H-9 OU H-10); 6,25 (s, 2H, CH_2Ph); 7,20-7,33 (m, 3H, H-3', H-4'); 7,64-7,69 (m, 2H, H-2'); 7,85-7,90 (m, 1H, H-5); 8,12 (d, $J_{4,5}=7,6$ Hz, 1H, H-4); 9,46-9,50 (m, 1H, H-2 OU H-6); 9,53-9,62 (m, 1H, H-2 OU H-6).

RMN ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 49**, p. 165): 25,9; 26,5; 28,7; 28,9; 29,1; 29,2; 29,5; 29,6; 29,9 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 51,3 (C-18); 63,8 (CH_2Ph); 68,8 (C-9 OU C-10); 70,9 (C-9 OU C-10); 127,6 (C-5); 129,4; 129,5; 129,6 (C-2', C-3', C-4'); 133,4 (C-1'); 142,8 (C-4); 143,7 (C-3); 144,4 (C-2 OU C-6); 144,7 (C-2 OU C-6).

5.2.11.1.4 - Síntese do iodeto de 1-(metil)-3-(3-(9-azidononaciloxi)propil)piridínio (66)



Seguindo o método B da metodologia geral (item 5.2.11.1, p. 57) foram colocados para reagir o derivado piridínico **40** (0,02 g, 0,07 mmol) e o CH_3I (3,0 mL, 48,50 mmol). Após a purificação descrita, obteve-se o produto **66** (0,02 g, 0,05 mmol, 71% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{IN}_4\text{O}$

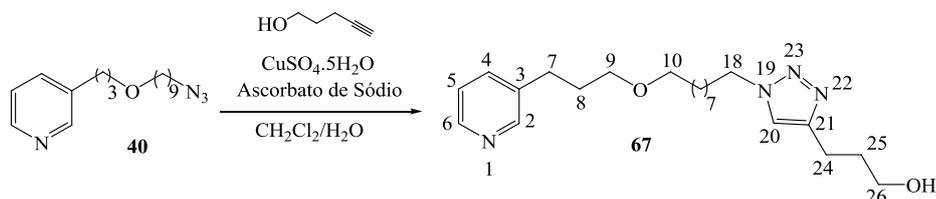
M.M.: $446,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3033 (v C-H aromático); 2927, 2854 (v C-H alifático); ~ 2100 ($\nu_{\text{ass}} -\text{N}_3$); 1249 ($\nu_{\text{s}} -\text{N}_3$); 1107 ($\nu_{\text{ass}} -\text{C}-\text{O}-\text{C}$ éter).

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 50**, p. 166): 1,26-1,37 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16); 1,52-1,63 (m, 4H, H-11, H-17); 2,00-2,07 (m, 2H, H-8); 3,01 (t, $J_{7,8}=7,6$ Hz, 2H, H-7); 3,26 (t, $J_{18,17}=6,8$ Hz, 2H, H-18); 3,39 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=6,8$ Hz, 2H, H-9 OU H-10); 3,46 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=5,8$ Hz, 2H, H-9 OU H-10); 4,68 (s, 3H, CH_3); 7,97-8,00 (m, 1H, H-5); 8,30 (d, $J_{4,5}=8,0$ Hz, 1H, H-4); 9,18-9,20 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ^{13}C (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 51**, p. 166): 25,9; 26,5; 28,6; 28,9; 29,1; 29,2; 29,4; 29,5; 29,9 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 49,2 (CH_3); 51,3 (C-18); 68,8 (C-9 OU C-10); 70,9 (C-9 OU C-10); 127,6 (C-5); 142,9 (C-4); 143,5 (C-3); 144,8 (C-2 OU C-6); 145,0 (C-2 OU C-6).

5.2.12 – Síntese do composto 67



A uma solução do composto **40** (0,20 g, 0,66 mmol) em 4 mL de CH₂Cl₂ adicionaram-se o 4-pentanol (21 µL, 0,22 mmol), CuSO₄.5H₂O (0,01 g, 0,02 mmol) dissolvido em 2 mL de água destilada e ascorbato de sódio (0,01 g, 0,07 mmol) dissolvido em 2 mL de água destilada. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Então, adicionaram-se 10 mL de CH₂Cl₂ e 15 mL de água destilada à mistura reagente e procedeu-se à extração. A fase orgânica foi separada e secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia em coluna de sílica (eluente: hexano/AcOEt 80/20, 70/30, 50/50, 0/100; CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10, 80/20, 70/30). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto **67** (0,07 g, 0,18 mmol, 84% de rendimento) como um óleo de cor amarela.

F.M.: C₂₂H₃₆N₄O₂

M.M.: 388,55 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3342 (ν O-H álcool); 2927, 2854 (ν C-H alifático); 1576 (ν -N=N); 1111 (ν_{ass} - C-O-C éter); 1052 (ν C-O álcool).

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 52**, p. 167): 1,20-1,40 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16); 1,53-1,56 (m, 2H, H-11); 1,82-2,01 (m, 6H, H-8, H-17, H-25); 2,71 (t, *J*_{7,8}=7,6 Hz, 2H, H-7); 2,84 (t, *J*_{24,25}=7,2 Hz, 2H, H-24); 3,36-3,44 (m, 4H, H-9, H-10); 3,71 (t, *J*_{26,25}=6,1 Hz, 2H, H-26); 4,30 (t, *J*_{18,17}=7,2 Hz, 2H, H-18); 7,19-7,30 (m, 2H, H-5, H-20); 7,52 (d, *J*_{4,5}=7,6 Hz, 1H, H-4); 8,36-8,52 (m, 2H, H-2, H-6).

RMN de ¹³C (50,32 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 53**, p. 167): 22,1 (C-24); 26,1; 26,4; 28,9; 29,2; 29,5; 29,6; 30,2; 30,9 (C-7, C-8, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17); 31,9 (C-25); 50,2 (C-18); 61,7 (C-26); 69,4 (C-9 OU C-10); 70,9 (C-9 OU C-10); 120,7 (C-20); 123,3 (C-5); 135,9 (C-4); 137,3 (C-3); 147,2 (C-2 OU C-6); 147,4 (C-21); 149,8 (C-2 OU C-6).

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALMEIDA, A. M. P.; BERLINCK, R. G. S. Alcalóides alquilpiridínicos de esponjas marinhas. *Quím. Nova*, v. 20, p. 170-185, 1997.
- 2 - ALPTÜZÜN, V. *et al.* Synthesis and antimicrobial activity of some pyridinium salts. *Molecules*, v. 14, p. 5203-5215, 2009.
- 3 - ALVAREZ, S. G.; ALVAREZ, M. T. A practical procedure for the synthesis of alkyl azides at ambient temperature in dimethyl sulfoxide in high purity and yield. *Synthesis*, v. 4, p. 413-414, 1997.
- 4 - BALDWIN, J. E. *et al.* An approach to the manzamine alkaloids modelled on a biogenetic theory. *Tetrahedron*, v. 53, p. 2271-2290, 1997 e referências citadas.
- 5 - BINATTI, I. Síntese de macrolactona derivada de *D*-galactose e tentativas de síntese de macrolactona e macrolactamas derivadas de *D*-glicose, por carbociclização radicalar. 2005. 200 f. Tese (Doutorado em ciências - Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.
- 6 - CARBONERO, R. G. *et al.* Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, v. 22, p. 1480-1490, 2004.
- 7 - CLAYDEN, J. *et al.* *Organic Chemistry*. Oxford: OUP, 2001, 1512p.
- 8 - DUBE, A. *et al.* Antileishmanial potential of a marine sponge, *Haliclona exigua* against experimental visceral leishmaniasis. *Parasitol. Res.*, v. 101, p. 317-324, 2007.
- 9 - FREITAS, L. B. de O. *et al.* A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Quím. Nova*, v. XY, n. 00, p. 1-14, 2011.

- 10 - FRENZ, J. L.; KOHL, A. C.; KERR, R. G. Marine natural products as therapeutics agents: part 2. *Expert Opin. Ther. Pat.*, v. 14, p. 17-33, 2004.
- 11 - GOUNDRY, W. R. F.; BALDWIN, J. E.; LEE, V. Total synthesis of cytotoxic sponge alkaloids hachijodines F and G. *Tetrahedron*, v. 59, p. 1719-1729, 2003.
- 12 - GRUBE, A.; TIMM, C.; KÖCK, M. Synthesis and mass spectrometric analysis of cyclostelletamines H, I, K and L. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 1285-1295, 2006.
- 13 - HENDRICKSON, J. B.; CRAM, D. J.; HAMMOND, G. S. *Organic Chemistry*. 3 ed. Tokyo: Mc-Graw-Hill Kogakusha, 1970, 1279p.
- 14 - HILÁRIO, F. F. Síntese de novas piperidinas funcionalizadas *via* abertura regioseletiva de epóxidos. 2006. 133 f. Dissertação (Mestrado em ciências - Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.
- 15 - IEHL, J.; FREITAS, R. P. de; NIERENGARTEN, J. F. Click chemistry with fullerene derivatives. *Tetrahedron Lett.*, v. 49, p. 4063-4066, 2008.
- 16 - KAISER, A. *et al.* Selective entry to the dimeric or oligomeric pyridinium sponge macrocycles *via* aminopentadienal derivatives. Possible biogenetic relevance with manzamine alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 120, p. 8026-8034, 1998.
- 17 - KOBAYASHI, J.; MURAYAMA, T.; OHIZUMI, Y. Theonelladins A~D, novel antineoplastic pyridine alkaloids from the okinawan marine sponge *Theonella-swinhoei*. *Tetrahedron Lett.*, v. 30, p. 4833-4836, 1989.
- 18 - KURAMOTO, M.; ARIMOTO, H.; UEMURA, D. Bioactive alkaloids from the sea: a review. *Mar. Drugs*, v. 2, p. 39-54, 2004.

- 19 - MAIA, A. A. Estudos para a síntese total de alcalóides: obtenção de subunidades estruturais das substâncias naturais Catarantina e Upenamida. 2004. Tese (Doutorado em ciências - Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- 20 - MANN, J. Natural products in cancer chemotherapy: past, present and future. *Nature Reviews*, v.2, p.143-148, 2002.
- 21 - MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry*. 3 ed. New York: John Willey & Sons Inc., 1985, 1346p.
- 22 - MARVELL, E. N.; CAPLE, G.; SHAHIDI, I. Mechanism of the formation of phenylpyridinium chloride from 1,7-diphenyl-1,7-diazahepta-1,3,5-triene. *Tetrahedron Lett.*, n. 3, p. 277-280, 1967.
- 23 - MARVELL, E. N.; CAPLE, G.; SHAHIDI, I. Formation of phenylpyridinium chloride from 5-anilino-N-phenyl-2,4-pentadienylideniminium chloride. Kinetics in Basic Media. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 23, p. 5641-5645, 1970.
- 24 - MOSS, G. P.; SMITH, P. A. S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure. *Pure & Appl. Chem.*, v. 67, pp. 1307-1375, 1995.
- 25 - PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. 4th ed. Oxford: Boston: Butterwoth Heinemann, 1996, 529p.
- 26 - PROKSCH, P.; EDRADA, R. A.; EBEL, R. Drugs from the seas – current status and microbiological implications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, v. 59, p. 125-134, 2002.
- 27 - SANTOS, D. C. Síntese de sub-unidades estruturais presentes em alcalóides a partir de sais de piridínio quirais. 2003. Tese (Doutorado em ciências - Química) – Departamento de

Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

28 - SANTOS, I. C. Estudos para o emprego de microondas na reação de Zincke: síntese de sais de piridínio com potencial atividade biológica. 2005. Dissertação (Mestrado em ciências - Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

29 - SCHMITZ, F. J.; HOLLENBEAK, K. H.; CAMPBELL, D. C. Marine natural products: halitoxin, toxic complex of several marine sponges of the genus *Haliclona*. *J. Org. Chem.*, v. 43, p. 3916-3922, 1978.

30 - SHOREY, B. J.; LEE, V.; BALDWIN, J. E. Synthesis of the Arctic sponge alkaloid viscosaline and the marine sponge alkaloid theonelladin C. *Tetrahedron*, v. 63, p. 5587-5592, 2007.

31 - SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 7 ed., Rio de Janeiro: LTC, 2007, 488p.

32 - SOLOMONS, T. W. ; FRYLE, C. B. *Química Orgânica*. 8 ed., v. 1, Rio de Janeiro: LTC, 2005, 715p.

33 - TIMM, C.; MORDHORST, T.; KÖCK, M. Synthesis of 3-alkyl pyridinium alkaloids from the arctic sponge *Haliclona viscosa*. *Mar. Drugs*, v. 8, p. 483-497, 2010.

34 - TSUKAMOTO, S. *et al.* Hachijodines A-G: seven new cytotoxic 3-alkylpyridine alkaloids from two marine sponges of the genera *Xestospongia* and *Amphimedon*. *J. Nat. Prod.*, v. 63, p. 682-684, 2000.

35 - VIANA, G. H. R. Estudos para a síntese da viscosamina, de análogos oxigenados e de novos sais de piridínio quirais usando a reação de Zincke. 2008. 168 f. Tese (Doutorado em

ciências - Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

36 - VIANA, G. H. R. Síntese de novos sais de amônio quaternários quirais com potencial atividade antimicrobiana. 2004. Dissertação (Mestrado em ciências - Química) – Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

37 - VOLK, C. A.; KÖCK, M. Viscosaline: new 3-alkyl pyridinium alkaloid from the Arctic sponge *Haliclona viscosa*. *Org. Biomol. Chem.* v. 2, p. 1827-1830, 2004.

38 - VOLK, C. A.; KÖCK, M. Viscosamine: the first naturally occurring trimeric 3-alkyl pyridinium alkaloid. *Org. Lett.*, v. 5, p. 3567-3569, 2003.

39 - WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; FOKIN, V. V. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, v. 340, p. 457-460, 2013.

40 - WUTS, P. G. M.; GREENE, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4 ed. New Jersey: Wiley-Interscience, 2007, 1082p.

CAPÍTULO II

Síntese de novos análogos do ciclotrapeptídeo FR235222 e avaliação da atividade inibidora de histonas desacetilases: uma nova abordagem para o tratamento de toxoplasmose e malária

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Histonas

O material genético presente nas células eucariotas encontra-se dentro do núcleo celular, empacotado numa estrutura conhecida como cromatina, que tem como unidade fundamental o nucleossomo (Figura 8), o qual é formado por ácido desoxirribonucléico (ADN) associado às histonas (MENDITI; KANG, 2007). As histonas são proteínas constituídas de um domínio globular onde o filamento do ADN se enrola e de uma cauda aminoterminal (MENDITI; KANG, 2007).

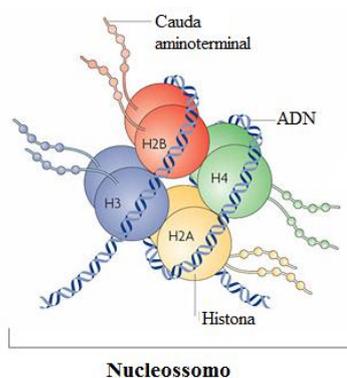


Figura 8 – Nucleossomo (adaptado - RUVINSKY, 2011).

Atualmente, é reconhecido o papel importante das histonas na manutenção do equilíbrio dinâmico da cromatina (Figura 9, p. 68) o qual está intimamente associado à expressão gênica, ou seja, à regulação de vários processos nucleares incluindo transcrição do ADN, replicação, reparo, mitose e apoptose celular (MENDITI; KANG, 2007; MULLER; PRADO, 2008). As caudas aminoterminais das histonas estão susceptíveis a uma grande variedade de modificações por ligações covalentes pós-traducionais, sendo essas modificações resultantes de reações de acetilação, fosforilação, metilação, ubiquitinação, entre outras (MENDITI; KANG, 2007). A acetilação das histonas tem sido extensivamente estudada e é controlada por duas famílias de enzimas: as histonas acetiltransferases (HAT) e as histonas desacetilases (HDAC), que possuem então um importante papel na regulação da expressão gênica por meio da modificação da cromatina (MENDITI; KANG, 2007). As HATs transferem grupos acetila para resíduos de lisina aminoterminal nas histonas,

promovendo a ativação da cromatina, por meio da sua expansão local, e o aumento da acessibilidade de proteínas regulatórias do ADN. A remoção dos grupos acetila é realizada pelas HDACs que promovem a condensação da cromatina e repressão transcricional (MENDITI; KANG, 2007; MULLER; PRADO, 2008). Assim, verifica-se que alterações epigenéticas, ou seja, alterações da cromatina e do ADN que são estáveis nas divisões celulares e que não estão relacionadas a mudanças nas sequências de bases nucleotídicas do ADN (MENDITI; KANG, 2007; MULLER; PRADO, 2008), são importantes para estabelecer a programação correta da expressão dos genes. As principais alterações epigenéticas são reconhecidamente as alterações nas histonas e no padrão de metilação de ADN (MULLER; PRADO, 2008).

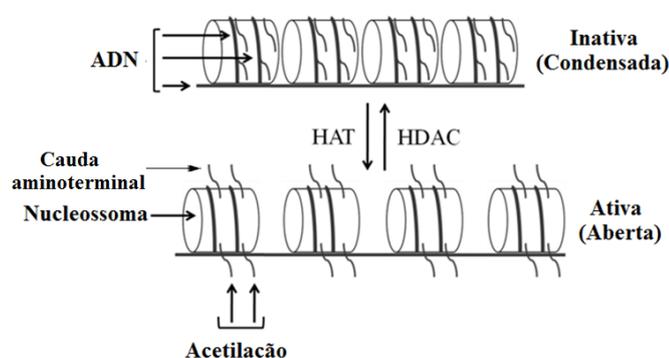


Figura 9 – Equilíbrio dinâmico da cromatina (adaptado - DO; RIZVI, 2011)

As enzimas HDACs são classificadas em quatro famílias diferentes em função de homologias estruturais. Composto essas famílias, há 11 tipos diferentes de HDACs que são codificadas pelo genoma humano (FIERZ; MUIR, 2012). As classes I (HDAC 1, 2, 3 e 8), IIa (HDAC 4, 5, 7, 9), IIb (HDAC 6, 10) e IV (HDAC 11) são Zn-dependentes, ou seja, seu sítio catalítico contém um cátion zinco divalente (Figura 12, p. 71). A classe III é NAD^+ -dependente. A maioria dessas enzimas HDACs está presente também em protozoários e metazoários, com a exceção da HDAC6 que está ausente nos parasitos do filo *Apicomplexa* (BOUGDOUR *et al.*, 2010; SAKSOUK *et al.*, 2005; SULLIVAN; HAKIMI, 2006).

Uma variedade de doenças humanas, como câncer, anemia falciforme, artrite reumatóide e hipertrofia cardíaca, está associada à disfunção de HDACs (AVILA *et al.*, 2007; LIN *et al.*, 2007). Nesse contexto, a intervenção nas alterações epigenéticas tem se

apresentado como um campo promissor no desenvolvimento de novos fármacos (MULLER; PRADO, 2008).

Parasitas do filo *Apicomplexa*, como o *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) e o *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), possuem as atividades das histonas como o principal mecanismo para controlar o equilíbrio da cromatina (Figura 9, p. 68), assim, disfunções de enzimas HDACs podem prejudicar a sobrevivência desses parasitos. Uma das hipóteses desenvolvidas por Bougdour *et al* (2010) é que a sobrevivência do *T. gondii* depende principalmente da sua capacidade para se diferenciar de maneira quase permanente e os fenômenos de diferenciação baseiam-se em alterações epigenéticas à partir das informações armazenadas na cromatina. A inibição de enzimas HDACs pode ser uma forma adequada para evitar essa diferenciação rápida do parasito, o que pode levá-lo à morte. Esta estratégia é particularmente promissora, uma vez que pode ser mais seletiva contra o parasito pois os seres humanos podem compensar algumas inibições de enzimas HDACs por meio de fatores de transcrição. Já o parasito *T. gondii* tem um número relativamente pequeno de fatores de transcrição.

1.2 – Inibidores de HDACs

Diversas classes estruturais de inibidores das histonas desacetilases (iHDACs), como aquelas apresentadas na Figura 10 (página 70), têm sido isoladas de fungos (MULLER; PRADO, 2008) ou sintetizadas (ANDREWS *et al.*, 2008; MAUBON *et al.*, 2010; XIE *et al.*, 2005). Esses iHDACs tem demonstrado importantes atividades contra diversos tipos de câncer (MENDITI; KANG, 2007) e contra protozoários do filo *Apicomplexa* como espécies de *Plasmodium* (ANDREWS *et al.*, 2008; SRIWILAIJAROEN *et al.*, 2009) e *Toxoplasma* (MAUBON *et al.*, 2010; BOUGDOUR *et al.*, 2008), agentes causadores da malária e da toxoplasmose, respectivamente. Como citado anteriormente, no caso dos protozoários, as alterações epigenéticas podem ter altíssimo impacto na virulência do parasito, o que é uma nova estratégia terapêutica para a abordagem de doenças parasitárias. Por essas razões, os iHDACs são um alvo terapêutico que tem despertado interesse em vários grupos de pesquisa em todo o mundo.

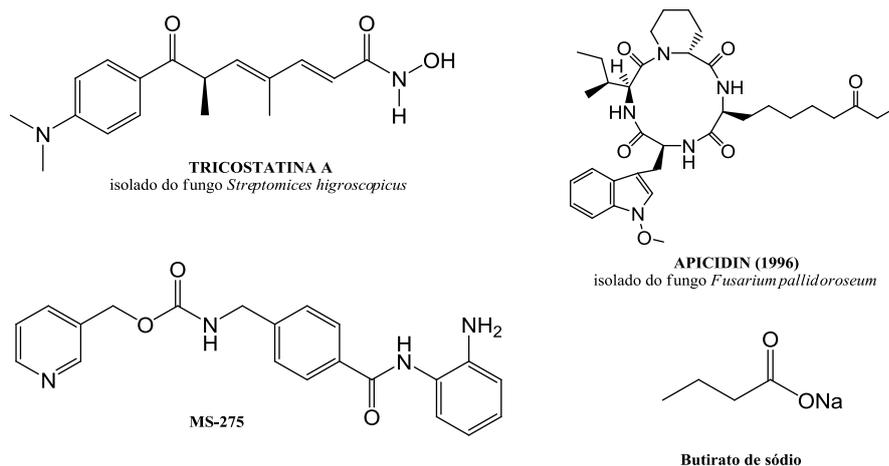


Figura 10 - Inibidores das histonas desacetilases (iHDACs).

Dentre as diversas classes estruturais de iHDACs, merecem destaque os cicloterapeptídeos, como FR235222 e seus derivados (Figura 11, p. 71), que tem apresentado atividade potente e seletiva contra o *T. gondii* (MAUBON *et al.*, 2010) e que são promissores agentes contra o *P. falciparum*. A substância FR235222 é um produto natural que foi isolado pela primeira vez em 2003 a partir do caldo de fermentação de *Acremonium sp.* (BOUGDOUR *et al.*, 2009). Inicialmente foram conhecidas suas propriedades anticancerígenas, mas Bougdour *et al* (2009) encontraram uma atividade antiparasitária para este produto natural. FR235222 apresentou excelente atividade anti-*Toxoplasma gondii*, tendo como alvo identificado para essa ação a enzima HDAC3 do *T. gondii* (Tg.HDAC3).

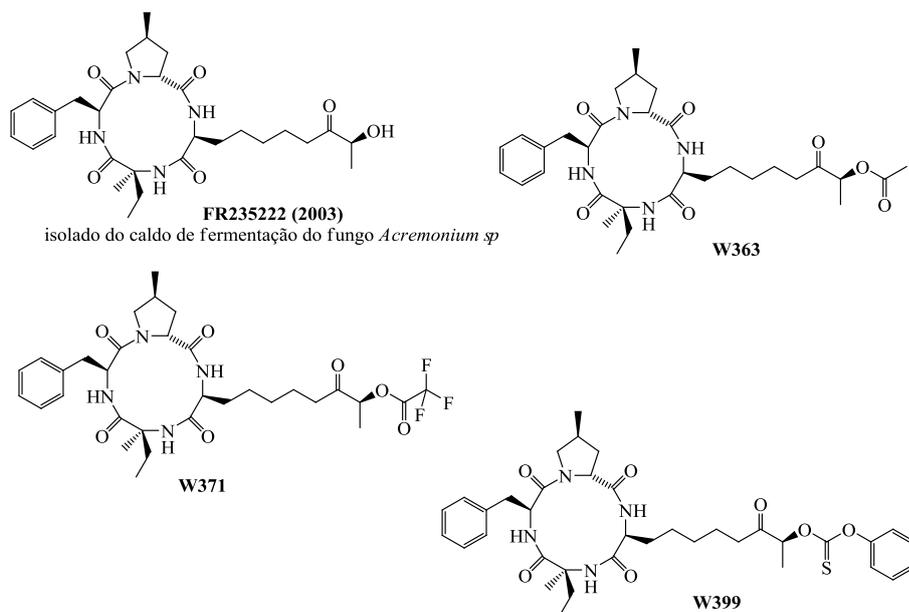


Figura 11 – Ciclotetrapeptídeos: FR235222 e seus derivados (iHDACs).

Estruturas cristalográficas demonstraram que o mecanismo de inibição dos iHDACs, como aqueles apresentados na Figura 11, baseia-se na quelação do cátion zinco divalente, presente no fundo de um bolso estreito formado por *loops* L1 a L7 como um sítio ativo nas histonas (Figura 12). No caso dos ciclotetrapeptídeos apresentados na Figura 11, o grupo cetona é o grupo de quelação ao zinco. As estruturas cristalográficas também revelaram que a parte peptídica cíclica está envolvida no reconhecimento e na excelente permeabilidade celular desses inibidores (MAUBON *et al.*, 2010). Sendo assim, a parte peptídica cíclica e um grupo de quelação ao cátion zinco divalente são sub-estruturas fundamentais para a atividade inibidora das HDACs, apresentada pelos ciclotetrapeptídeos da Figura 11.

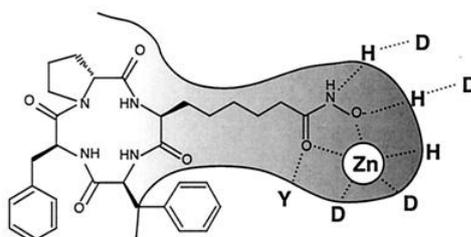


Figura 12 – Sítio ativo das enzimas HDACs (FURUMAI *et al.*, 2001).

Recentemente, Vickers *et al* (2012) relataram uma nova molécula iHDAC **76** (Figura 13) que não possui uma função cetona ou tioéster para a quelatação do cátion zinco divalente. Este novo composto apresentou boas propriedades de inibição de HDAC de classe I (HDAC1, 2 e 3), ao interagir na abertura do sítio ativo sem, no entanto, quelar o Zn^{2+} .

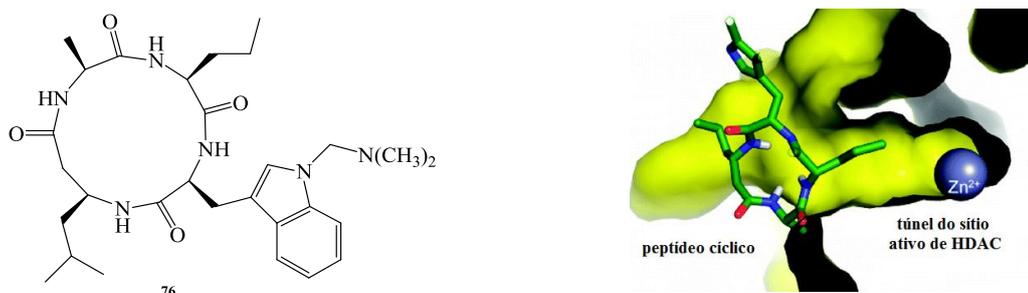
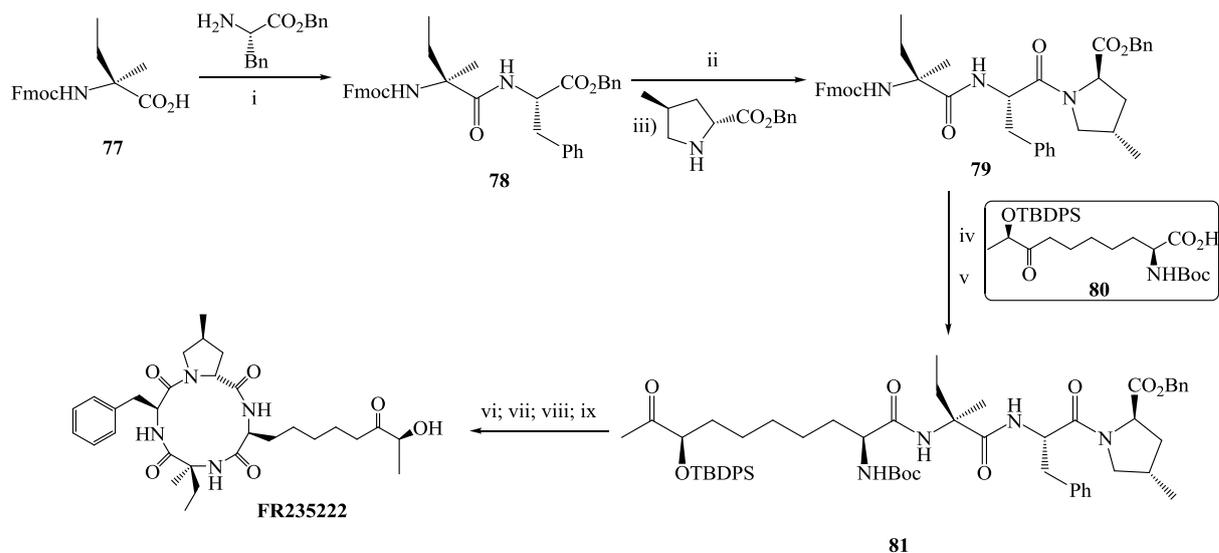


Figura 13 – Ciclotetrapeptídeo inibidor de HDAC sem função quelante de Zn^{2+} (VICKERS *et al.*, 2012).

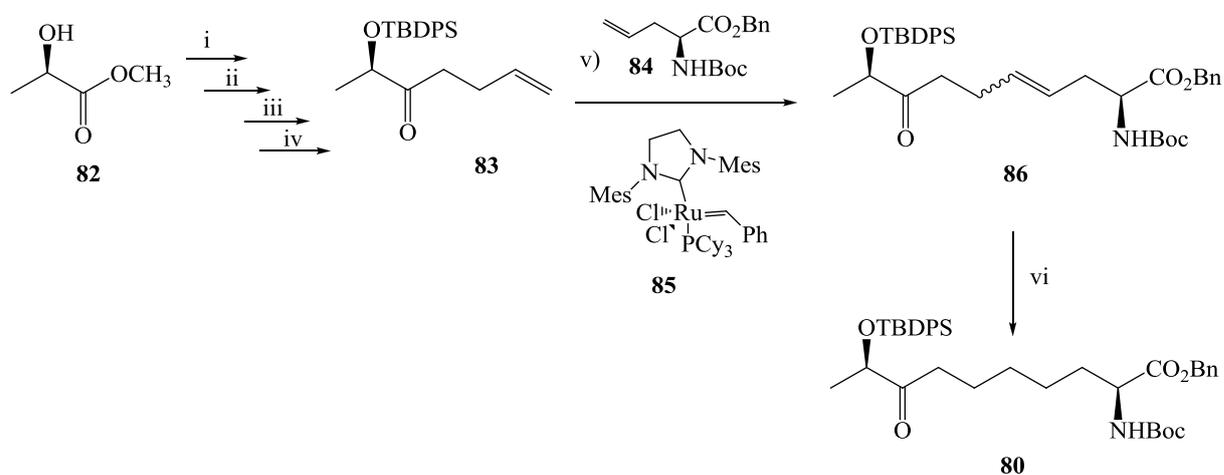
1.3 – Exemplos de síntese de ciclotetrapeptídeos iHDACs

Algumas sínteses tem sido descritas para a preparação de ciclotetrapeptídeos iHDACs. Por exemplo, a primeira síntese de FR235222 (Esquema 25, p. 73), em solução e empregando uma estratégia linear, foi relatada por Xie *et al* (2005). Nessa síntese, o aminoácido modificado **80** foi obtido por meio de uma reação de metátese, utilizando o catalisador de Grubbs de segunda geração **85** (Esquema 26, p. 73), como etapa chave. Mais tarde, a síntese do ciclotetrapeptídeo FR235222, em fase sólida e empregando uma estratégia linear, também foi relatada por Rodriguez *et al* (2006).



i) EDC, HOBT, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, 90%; ii) Pd/C, H_2 , CH_3OH , 88%; iii) EDC, HOBT, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, 79%; iv) Et_2NH , CH_3CN ; v) **80**, EDC, HOBT, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, 78%; vi) Pd/C, H_2 , CH_3OH depois EDC, $\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$, 77%; vii) TFA, CH_2Cl_2 , 56%; viii) TBAF, THF, 84%.

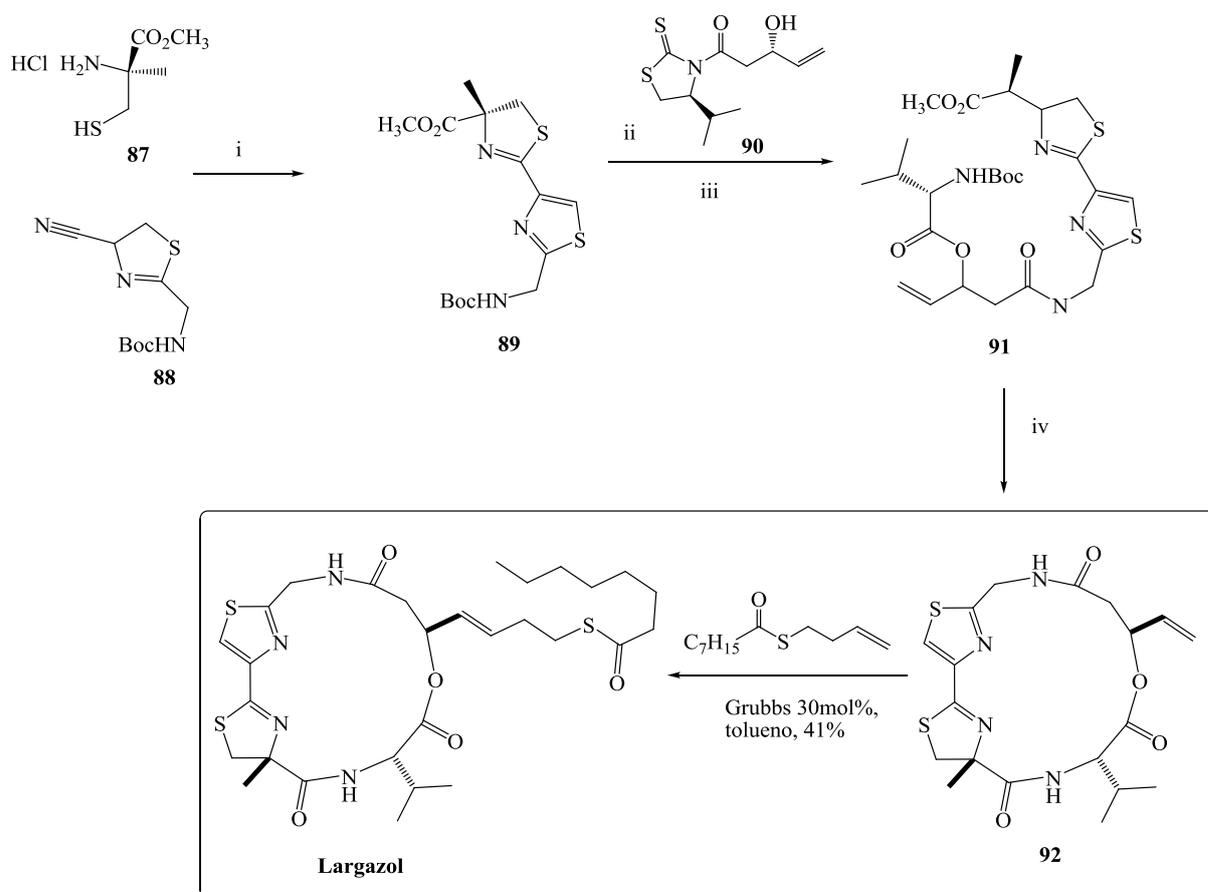
Esquema 25 – Síntese de FR235222 (XIE *et al.*, 2005).



i) TBDPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , t.a ; ii) LiOH_{aq} , THF; iii) cloridrato de N,O -dimetil hidroxilamina, EDC, CH_2Cl_2 , 67%; iv) brometo de 3-butenilmagnésio, THF, 89%; v) **84**, **85**, CH_2Cl_2 , t.a, 55%; vi) Pd/C, H_2 , CH_3OH , 94%.

Esquema 26 – Síntese do aminoácido modificado **80** empregando reação de metátese (XIE *et al.*, 2005).

Ying *et al* (2008) relataram a primeira síntese do largazol, um outro iHDAC inicialmente isolado de uma cianobactéria do gênero *Symploca* (TAORI; PAUL; LUESCH, 2008), empregando uma estratégia de síntese convergente. Primeiramente, o ciclopeptídeo **92** foi sintetizado contendo uma função alceno terminal. Então, esse ciclopeptídeo **92** foi funcionalizado por meio de uma reação de metátese utilizando o catalisador de Grubbs (Esquema 27).



i) Et_3N , CH_3CH_2OH , 51%; ii) **90**, TFA, DMAP, 94% em 2 etapas; iii) cloreto de 2,4,6-triclorobenzoíla, Et_3N , DMAP, *N*-Boc-L-valina, CH_2Cl_2 , 99%; iv) LiOH, THF/ H_2O ; TFA; HATU, HOAt, *i*-Pr₂NEt, 64% em 3 etapas.

Esquema 27 –Estratégia para síntese do Largazol (YING *et al.*, 2008).

O largazol tem atraído o interesse de muitos pesquisadores, devido à sua citotoxicidade em várias linhas de células cancerígenas (TAORI; PAUL; LUESCH, 2008). Essa substância difere de outros ciclopeptídeos iHDACs pela presença de uma função tioéster

e também pela sua atividade inibidora mais seletiva sobre as HDACs da classe I, em comparação com HDAC6 da classe IIb (BOWERS *et al.*, 2008).

Em 2010, Liu *et al* verificaram que a função tioéster do largazol é um pró-fármaco. Assim, devido à presença e atividade de proteínas celulares (esterases e proteases) *in vivo*, o tioéster é rapidamente hidrolisado gerando o tiol livre (Figura 14). Isto explicaria porque o largazol com a função tioéster apresentou, em ensaios enzimáticos *in vitro* com enzimas recombinantes de HDAC, atividade inibitória cerca de 10 vezes menor do que largazol com o tiol livre.

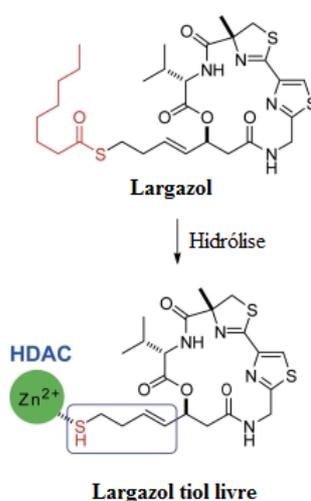
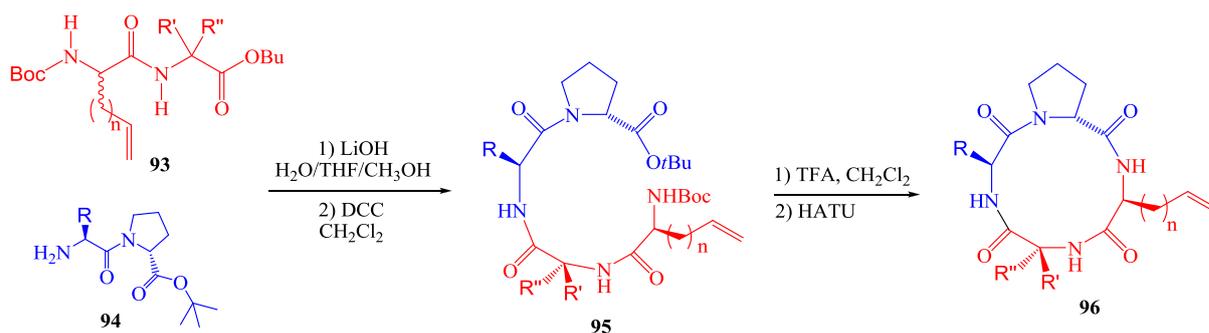


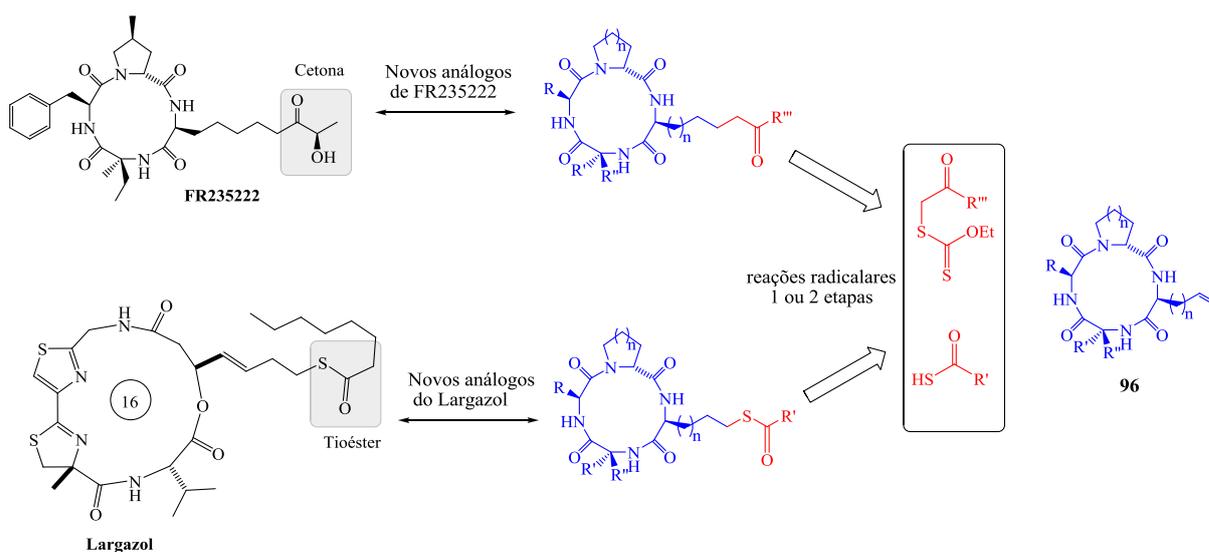
Figura 14 – Hidrólise do Largazol (LIU *et al.*, 2010).

Recentemente, Traore (2012) relatou a síntese de vários novos análogos de FR235222 (Figura 11, p. 71) e do largazol (Figura 14), que foram denominados por esta pesquisadora “análogos de primeira geração”. Conforme apresentado no Esquema 28, foi empregada uma estratégia de síntese convergente, e em solução, para obtenção do ciclotetrapeptídeo **96** contendo na cadeia lateral um grupo alceno terminal.



Esquema 28 – Síntese convergente do cicloteptapeptídeo **96** (TRAORE, 2012).

Uma vez obtido o cicloteptapeptídeo **96**, esse foi acoplado a várias funções cetonas ou tioésteres (Esquema 29), capazes de interagir com o cátion zinco divalente localizado no sítio catalítico de HDACs, para fornecer os análogos desejados (TRAORE, 2012).



Esquema 29 – Síntese de “análogos de primeira geração” de FR235222 e do largazol (TRAORE, 2012).

Dentre os análogos de FR235222 e do largazol obtidos por Traore (2012), os compostos apresentados na Figura 15 (página 77) demonstraram atividade anti-*Toxoplasma gondii* altamente potente e bom índice de seletividade em relação a outras células eucariotas. Essa primeira geração de análogos sintetizada permitiu a elaboração de algumas conclusões

sobre os fatores estruturais essenciais para a atividade inibidora de HDACs e a seletividade desses compostos: a) a carbonila do grupo cetona é melhor quelante do cátion zinco divalente quando comparado a um grupo tioéster, por exemplo; 2) não há a necessidade do grupo metila presente no resíduo de prolina para a atividade inibidora das histonas desacetilases de parasitos do filo *Apicomplexa*, o que permite a síntese de análogos de FR235222 estruturalmente mais simples e menos caros; c) alguns resíduos específicos de histonas desacetilases de parasitos *Apicomplexa* apresentam um poço de inserção específico (ausente em outras células eucariotas) que interagem com o grupo etila presente em FR235222. Assim, melhorar o impedimento estérico nesta região pode melhorar o índice de seletividade das drogas planejadas.

A grande variedade de atividades biológicas apresentada por substâncias iHDACs, por meio de alterações epigenéticas, tem despertado o interesse de vários grupos de pesquisa no desenvolvimento de estratégias de síntese que permitam a obtenção de um grande número de substâncias iHDACs.

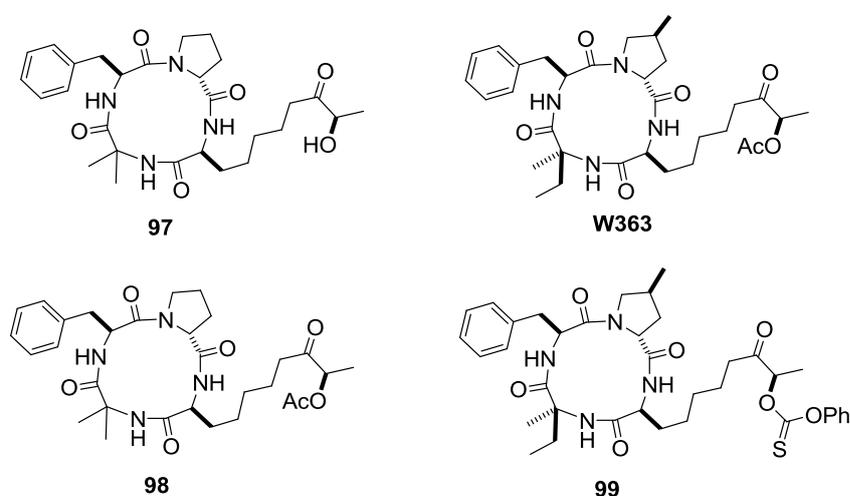


Figura 15 - Ciclotetrapeptídeos “análogos de primeira geração” de FR235222 (TRAORE, 2012).

2 – OBJETIVOS

Geral:

- Desenvolver novos agentes terapêuticos que atuem por um novo mecanismo de ação antiparasitária (modificação epigenética), como estratégia de combate a doenças provocadas por parasitos do filo *Apicomplexa*, como malária e toxoplasmose.

Específicos:

- Desenvolver uma estratégia de síntese para a preparação de um “bloco construtor” cicloterapeptídico “universal” **100** (Figura 16), análogo de FR235222 (Figura 11, p. 71), que permita o acesso rápido a um grande número de análogos, chamados neste trabalho de análogos de “segunda geração”.

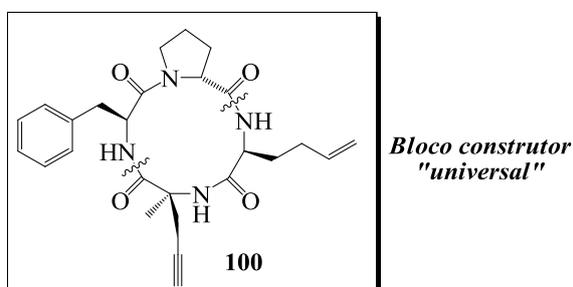
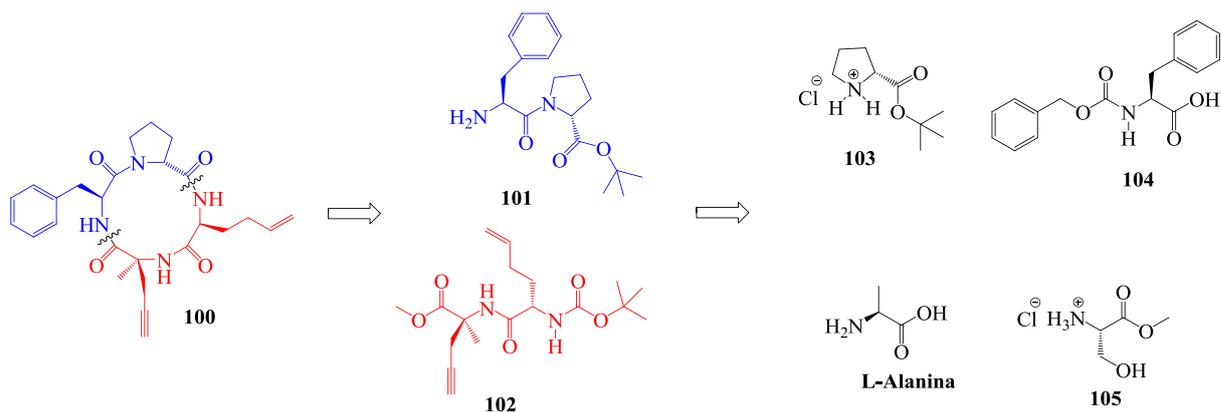


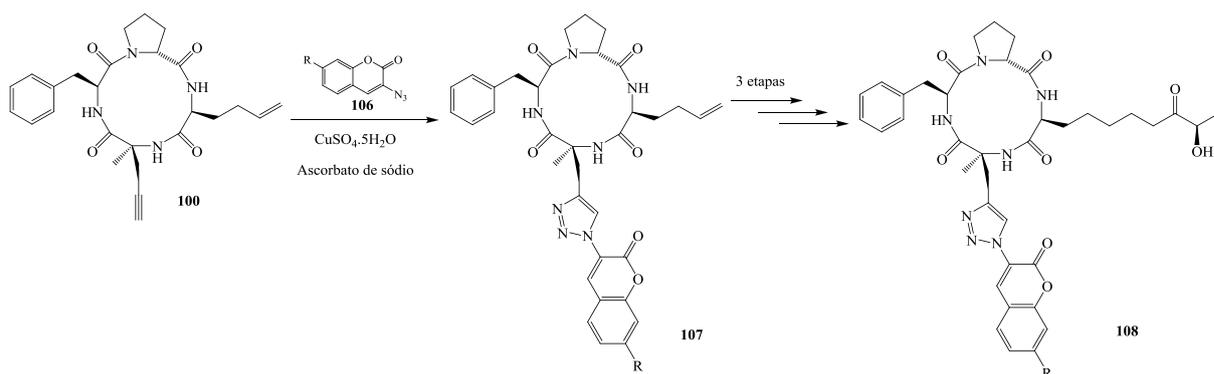
Figura 16 - Estrutura do bloco construtor “universal” **100** para a síntese de novos análogos de FR235222.

- Sintetizar o bloco construtor “universal” **100**, de acordo com a análise retrossintética mostrada no Esquema 30 (p. 79). A síntese convergente para obtenção do bloco construtor “universal” seria realizada a partir dos dipeptídeos **101** e **102**, obtidos a partir dos aminoácidos **103**, **104**, **105** e **L-Alanina**, comercialmente disponíveis.



Esquema 30 - Análise retróssintética para obtenção do bloco construtor “universal” **100**.

- Sintetizar novos análogos de FR235222 (Figura 11, p. 71), diversificadamente funcionalizados, a partir dos grupos funcionais distintos (alceno e alcino) de **100** que permitiriam sínteses direcionais baseadas em química ortogonal (Esquema 31). O grupo alcino poderia reagir em reações de cicloadição do tipo “click” com azidas para obtenção de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos, o que poderia aumentar o impedimento estérico nesta região e melhorar o índice de seletividade dos novos compostos. Além disso, o emprego de um pró-fluoróforo cumarínico, como **106**, poderia resultar em uma molécula fluorescente que também desempenhasse a função de sonda biológica. O grupo alceno permitiria a introdução de cadeias laterais contendo um grupo funcional potencialmente quelante de cátion zinco divalente.

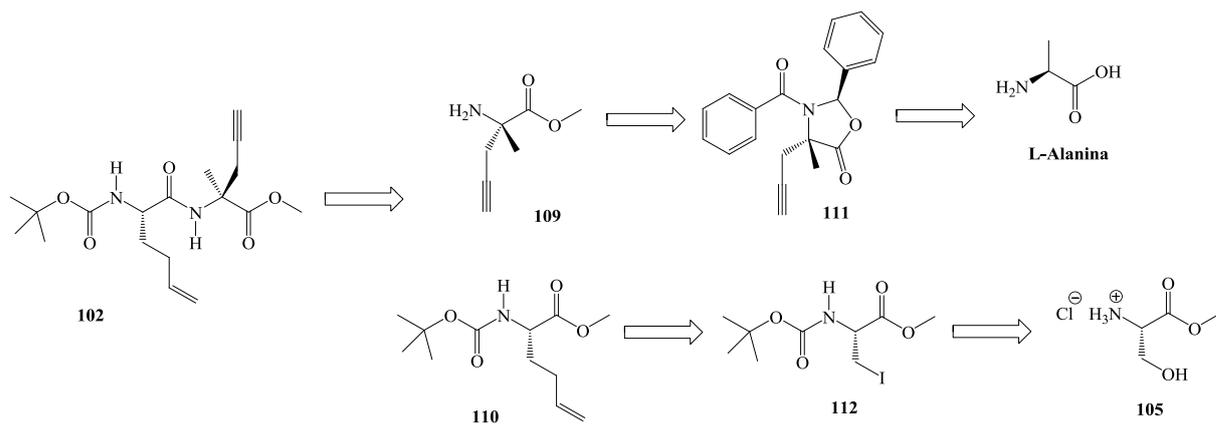


Esquema 31 - Reações para funcionalização do bloco construtor “universal” **100**.

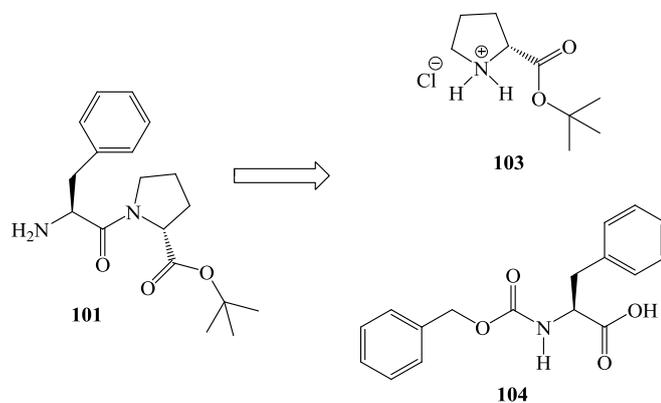
- Testar os novos compostos obtidos quanto à atividade biológica sobre linhagens resistentes de parasitos *T. gondii* e *P. falciparum*.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese convergente do bloco construtor “universal” (Esquema 30, p. 79) foi realizada a partir dos dipeptídeos **102** e **101**. Esses foram obtidos segundo as análises retrossintéticas apresentadas nos Esquemas 32 e 33.



Esquema 32 – Análise retrossintética para obtenção do dipeptídeo **102**.

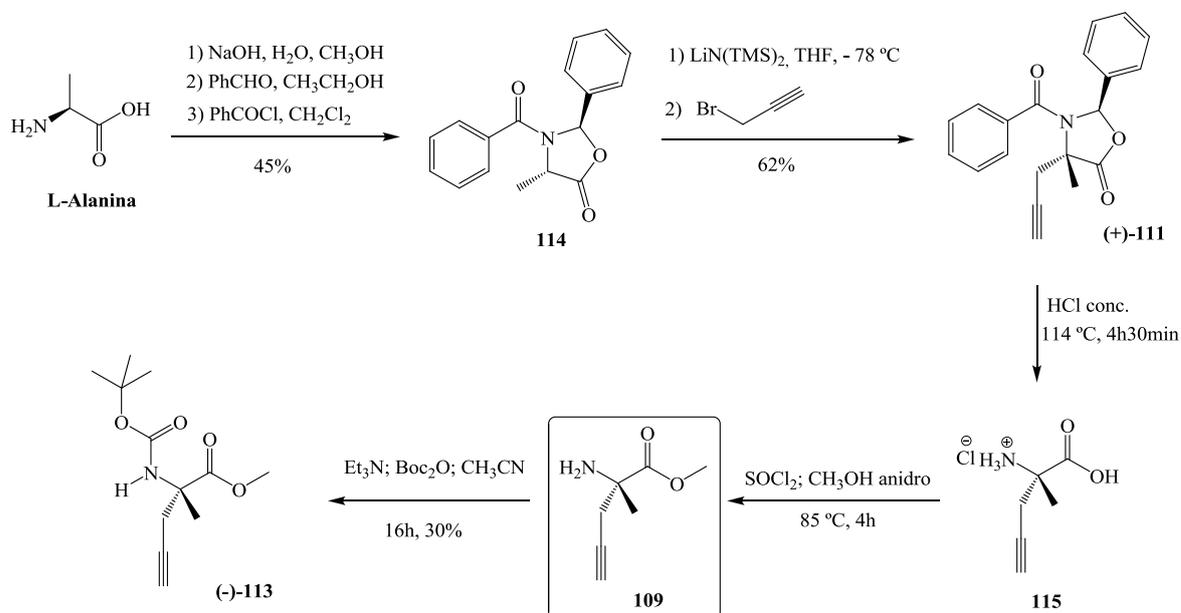


Esquema 33 – Análise retrossintética para obtenção do dipeptídeo **101**.

3.1 - Síntese do (-)-(S)-2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(S)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)102]

3.1.1 - Síntese do (-)-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)113]

A obtenção do aminoácido (-)-**113** foi realizada conforme a sequência de reações apresentada a seguir (Esquema 34). O objetivo dessa síntese foi obter o aminoácido **109** que, devido a problemas na sua purificação, foi convertido no derivado *N*-carbamato (-)-**113** para que pudesse ser caracterizado adequadamente.



Esquema 34 – Síntese do (-)-(S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-**113**].

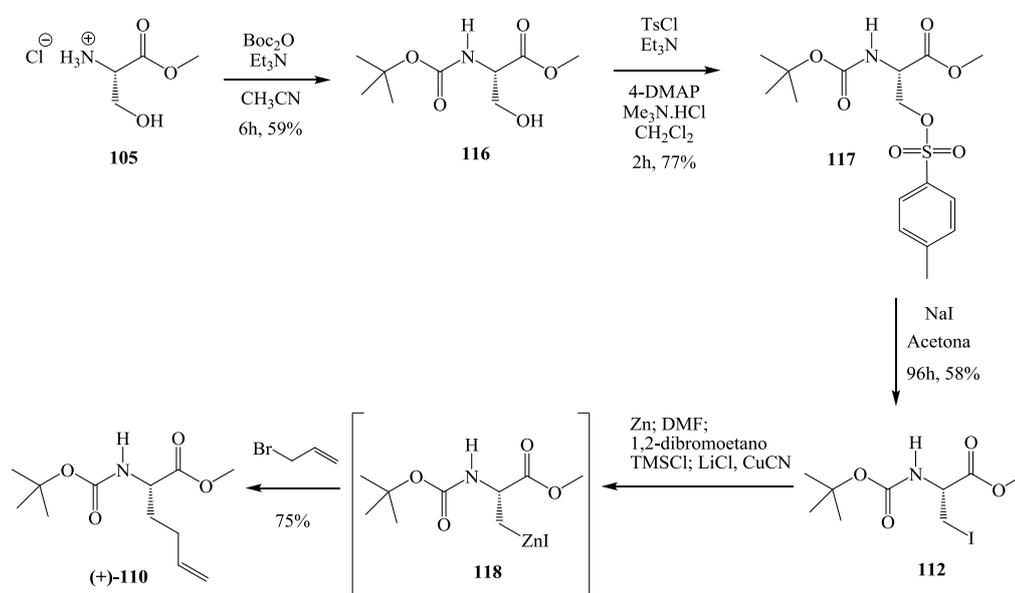
A L-alanina foi convertida no sal de sódio correspondente usando hidróxido de sódio em metanol. Em seguida, obteve-se a oxazolidinona **114** a partir da condensação do L-alaninato de sódio com benzaldeído e reação com cloreto de benzoíla. Esse método foi descrito por Hsiao e Hegedus (1997) para a síntese diastereosseletiva de **114** com rendimento de 58%. Esses pesquisadores descreveram um método para a obtenção de um aminoácido modificado análogo do composto **115**, na sua forma enantiomericamente pura e com retenção da configuração do estereocentro, a partir da oxazolidinona **114**. No presente trabalho, esse

método foi empregado na síntese do aminoácido contendo um grupo alcino **115**, conforme apresentado no Esquema 34 (página 81). A oxazolidinona **114** foi alquilada com o brometo de propargila usando $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ como base, e o intermediário (+)-**111**, um composto inédito, foi obtido como único diastereoisômero, após recristalização, em 62% de rendimento. A hidrólise ácida (CUEVA *et al.*, 2009) desse intermediário quiral gerou o aminoácido **115** que teve o grupo ácido carboxílico protegido na forma de éster metílico e o grupo amino protegido na forma de carbamato. Essas reações de proteção foram realizadas empregando-se condições clássicas (HUNG; HARRIS; BRIMBLE, 2010) e levaram à obtenção do aminoácido modificado (-)-**113**, inédito e opticamente puro, com rendimento de 30% a partir de (+)-**111**.

A síntese do composto (+)-**111** foi etapa chave para a obtenção do bloco construtor “universal” (Esquema 30, p. 79) inédito pois permitiu a obtenção do aminoácido **109** inédito, utilizado para a obtenção do dipeptídeo (-)-**102**, outro composto inédito.

3.1.2 - Síntese do (+)-(*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-5-enoato de metila [(+)-**110**]

Para a síntese do derivado de aminoácido contendo um grupo alceno (+)-**110**, realizou-se a sequência de reações (Esquema 35) descrita por Traore (2012).

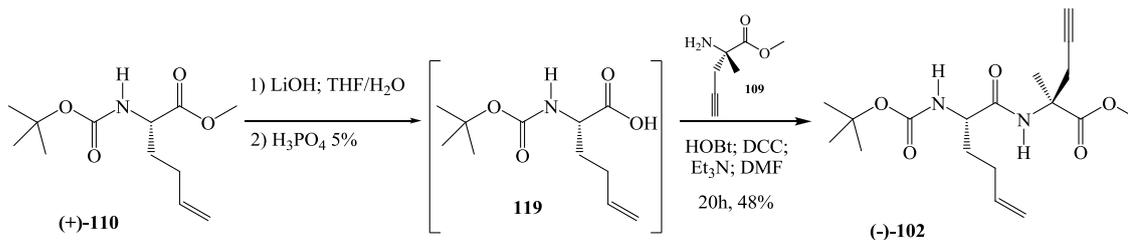


Esquema 35 – Síntese do (+)-(*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-5-enoato de metila [(+)-**110**].

Inicialmente o composto comercial **105** teve o grupo amino, que estava na forma de íon amônio, convertido em carbamato levando à obtenção de **116**. Essa reação foi anteriormente descrita por Trost e Rudd (2003). O aminoácido protegido **116** teve o grupo hidroxila livre transformado em um bom grupo abandonador por tratamento com cloreto de tosila. Assim, obteve-se o composto **117**, também descrito por Jackson e Perez-Gonzalez (2005). A reação do tosilato **117** com iodeto de sódio, em acetona e à temperatura ambiente, durante um período longo (4 dias), resultou no derivado iodo-alanina **112**, composto que também teve sua síntese descrita por Jackson e Perez-Gonzalez (2005). Esses pesquisadores relataram que o emprego de refluxo, para a diminuição do tempo de reação, resultou na diminuição significativa do rendimento e na formação de subprodutos, como o 4-metoxicarboniloxazolidin-2-ona, não observados quando a reação foi realizada à temperatura ambiente. O derivado de aminoácido contendo um grupo alceno (+)-**110** foi obtido a partir da conversão de **112** no derivado organozinco correspondente **118** e posterior reação desse com brometo de alila. Conforme ressaltado por Jackson e Perez-Gonzalez (2005), que também realizaram a síntese do derivado organozinco **118**, a ativação adequada do zinco para sua inserção na ligação carbono-iodo desempenha um papel chave na síntese de derivados organozinco. A síntese de (+)-**110** foi descrita pela primeira vez por Traore (2012), tomando como base o trabalho de Shimasaki *et al* (2006) que descreveram a síntese de um derivado de aminoácido contendo um grupo alceno, análogo de (+)-**110**, empregando-se as mesmas condições de reação utilizadas no presente trabalho e passando pela formação de um derivado organozinco.

3.1.3 - Síntese do (-)-(S)-2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(S)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)102]

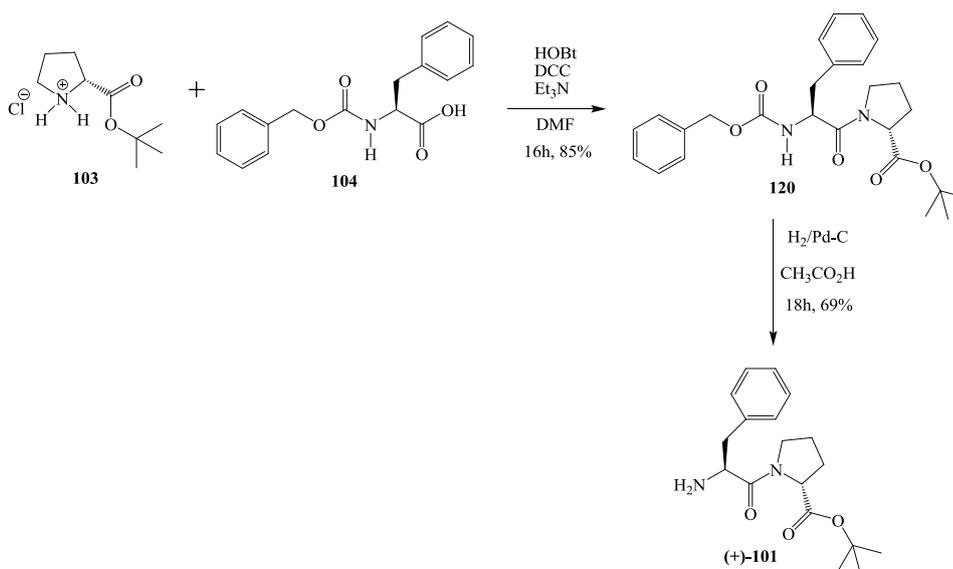
O dipeptídeo (-)-**102**, um composto inédito, foi obtido a partir do acoplamento do derivado de aminoácido contendo um grupo alceno (+)-**110** com o aminoácido contendo um grupo alcino **109** (Esquema 36, p. 84). Inicialmente, a desproteção do éster metílico de (+)-**110** em meio básico resultou no composto **116**, contendo o grupo ácido carboxílico livre, que foi acoplado a **109**, contendo o grupo amino livre, empregando-se condições clássicas (TRAORE, 2012).



Esquema 36 – Síntese do (-)-(*S*)-2-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(*S*)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-**102**].

3.2 - Síntese do (+)-(*R*)-1-[(*S*)-2-amino-3-fenilpropanoil]pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butila [(+)-**101**]

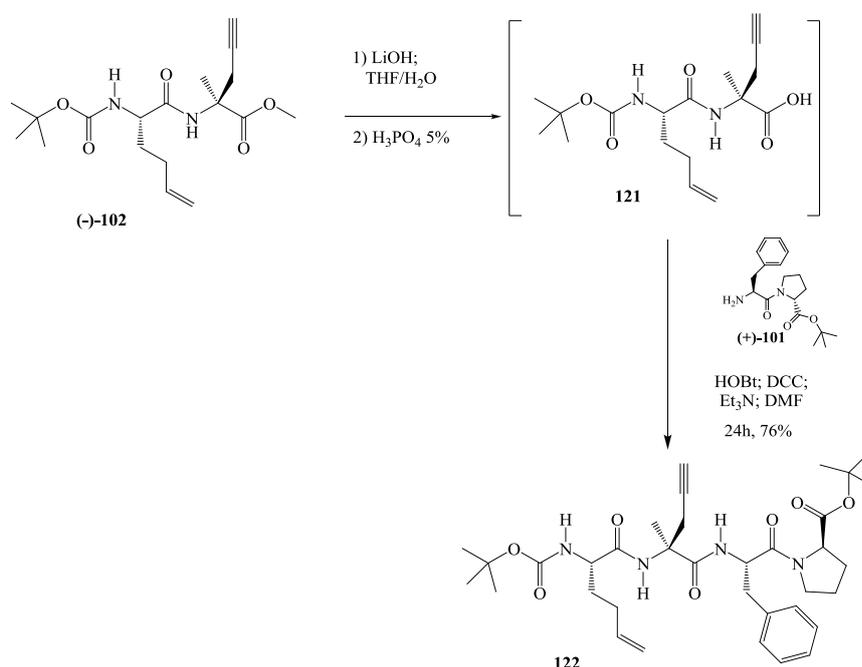
A síntese do dipeptídeo (+)-**101** foi realizada de acordo com o método descrito por Bhuiyan *et al* (2006) e por Traore (2012), que também sintetizaram esse dipeptídeo. De acordo com a sequência de reações apresentada no Esquema 37, a reação do cloridrato de D-Pro-*Ot*Bu **103**, comercialmente disponível, com o derivado *N*-protegido da L-fenilalanina **104**, também disponível comercialmente, em condições clássicas de acoplamento de aminoácidos, levou ao dipeptídeo **120**. Esse foi submetido à reação de hidrogenação catalítica usando H₂/Pd-C para a remoção do grupo carbamato *N*-protetor, resultando no dipeptídeo (+)-**101** na sua forma enantiomericamente pura.



Esquema 37 – Síntese do (+)-(*R*)-1-[(*S*)-2-amino-3-fenilpropanoil]pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butila [(+)-**101**].

3.3 - Síntese do tetrapeptídeo 122

O acoplamento dos dois dipeptídeos (+)-**101** e (-)-**102**, obtidos previamente, usando reagentes clássicos levou ao tetrapeptídeo linear **122** inédito (Esquema 38). A desproteção do éster metílico de (-)-**102** em meio básico levou ao composto **121**, contendo o grupo ácido carboxílico livre, e o acoplamento deste ao dipeptídeo (+)-**101**, contendo o grupo amino livre, foi realizado empregando condições clássicas (BHUIYAN *et al*, 2006; TRAORE, 2012).

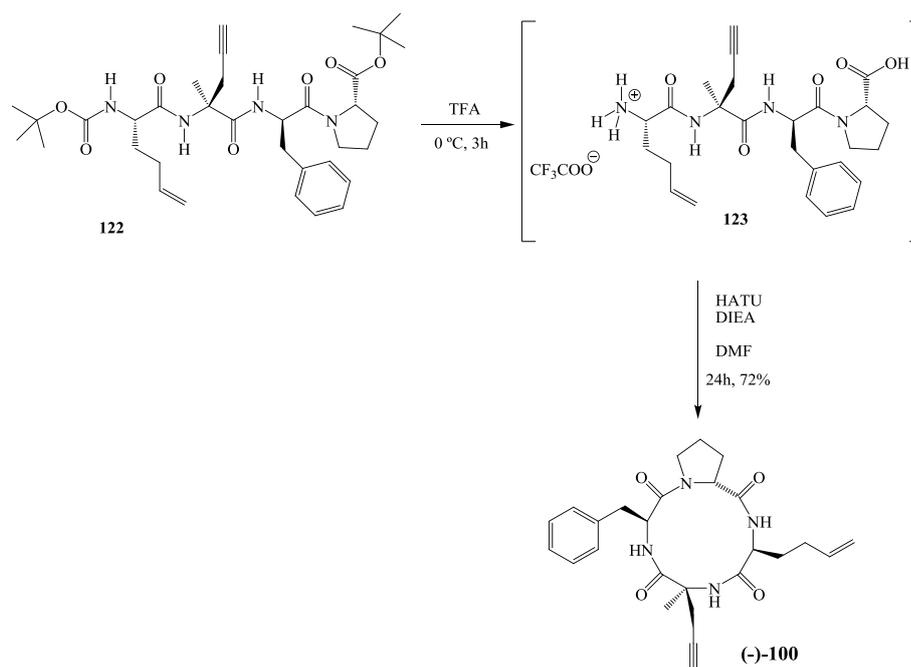


Esquema 38 – Síntese do tetrapeptídeo **122**.

3.4 - Síntese do (-)-(3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-metil-6-propargildecáhidropirroló[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-**100**]

O ciclotetrapeptídeo (-)-**100**, bloco construtor “universal” inédito foi obtido a partir da ciclização do tetrapeptídeo linear **122**, empregando-se o método descrito por Bhuiyan *et al* (2006) e por Traore (2012), durante seus trabalhos de síntese de ciclotetrapeptídeos. Conforme a sequência de reações apresentadas no Esquema 39 (página 86), a desproteção do éster *tert*-butílico e do grupo carbamato do composto **122** em condições ácidas (ácido trifluoroacético - TFA), seguida pelo tratamento do tetrapeptídeo resultante com

o agente de acoplamento HATU [hexafluorofosfato de 2-(1-H-7-azabenzotriazol-1-ila)-1,1,3,3-tetrametilurônio] resultou na macroclicização e obtenção do ciclotrapeptídeo (-)-**100**, em bom rendimento (72%). É importante ressaltar que, assim como nas reações de macroclicização em fase líquida, a ciclização de **123** foi realizada em condições de alta diluição em DMF com o objetivo de favorecer a reação intramolecular em detrimento da reação intermolecular.



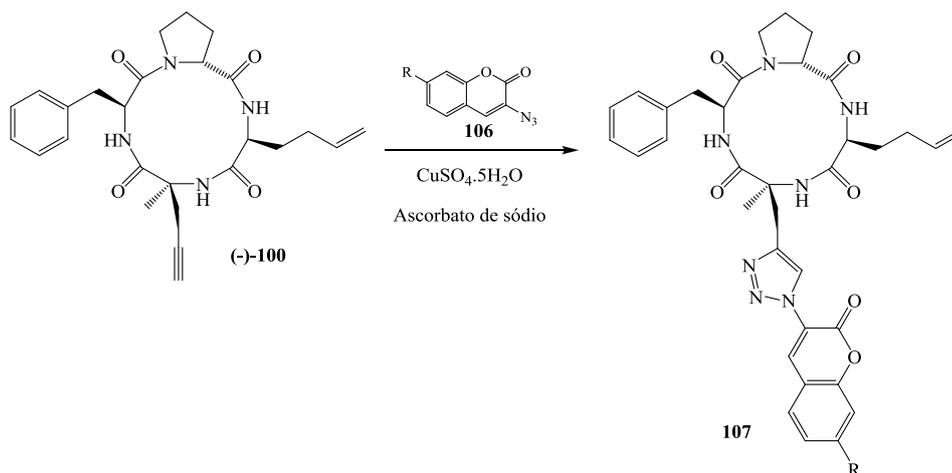
Esquema 39 – Síntese do (-)-(3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-metil-6-propargil decahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-**100**].

A síntese do ciclotrapeptídeo (-)-**100** inédito será de grande importância como uma nova estratégia para a preparação de uma biblioteca de novos potenciais inibidores de HDACs.

3.5 – Síntese de derivados fluorescentes de (-)-**100** via reação do tipo “click”

Uma vez obtido o bloco construtor “universal” (-)-**100**, realizou-se reações de cicloadição do tipo “click” (Esquema 40, p. 87), envolvendo o grupo alcino terminal de (-)-**100**, com o objetivo de inserir grupos volumosos, como cumarinas do tipo **106**, que poderiam

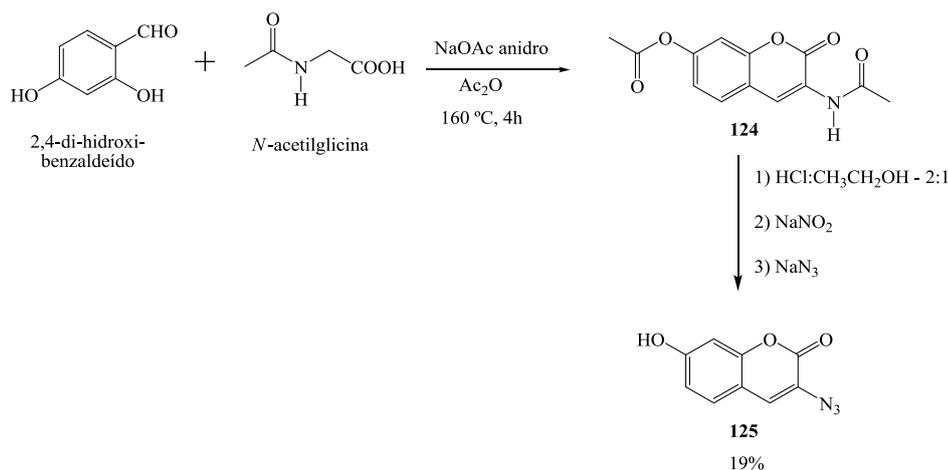
aumentar o impedimento estérico nesta região e melhorar o índice de seletividade dos novos compostos, que seriam obtidos após a funcionalização do alceno terminal da cadeia lateral de (-)-**100**. Somado a isso, o emprego de cumarinas teve como objetivo a obtenção de novos compostos fluorescentes que poderiam confirmar a excelente capacidade dos cicloterapeptídeos de atravessar membranas celulares. Esses novos compostos também permitiriam a identificação e a localização de novos mecanismos epigenéticos.



Esquema 40 – Síntese de derivados fluorescentes de (-)-**100**.

3.5.1 - Síntese da 3-azido-cumarina **125**

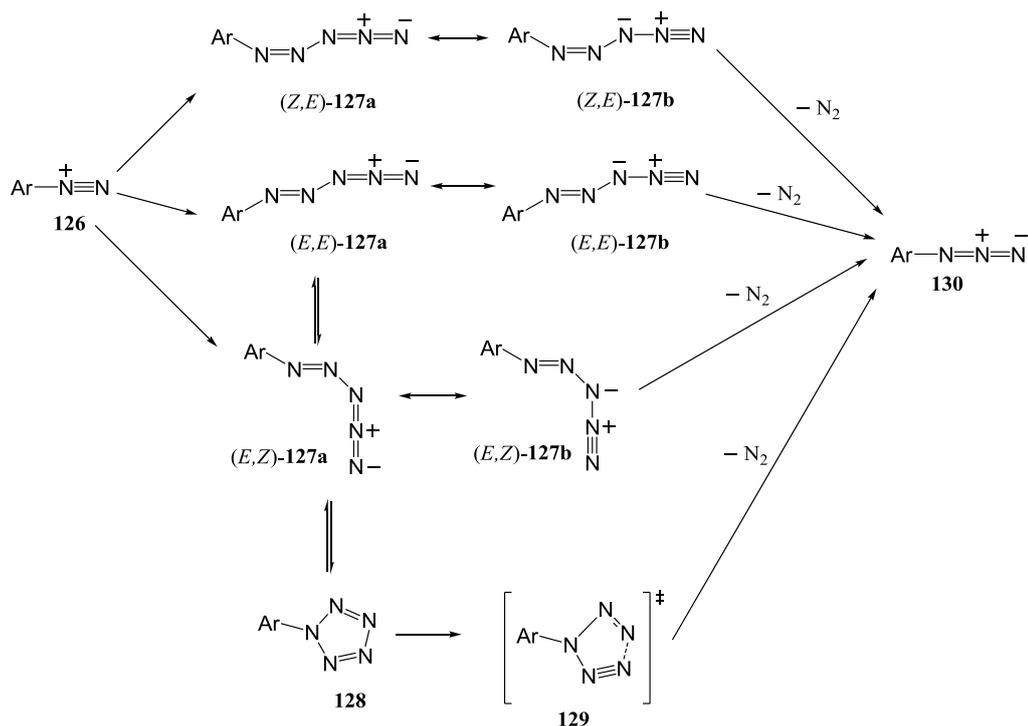
Para a síntese do cicloterapeptídeo fluorescente (-)-**134** (Esquema 44, p. 91), foi necessária a preparação da 3-azido-cumarina **125**. Existem vários métodos para a síntese de cumarinas descritos na literatura envolvendo reações do tipo Pechmann, Witting, Perkin, Michael, condensação de Knoevenagel e rearranjo de Claisen. Neste trabalho, a 3-azido-cumarina **125** foi preparada conforme o método descrito por Sivakumar *et al* (2004), que está apresentado no Esquema 41 (página 88).



Esquema 41 – Síntese da 3-azido-cumarina **125**.

Inicialmente a reação de condensação aldólica entre o 2,4-di-hidroxi-benzaldeído com a *N*-acetilglicina seguida de lactonização levou à cumarina **124**. A amida **124** foi hidrolisada por tratamento ácido e, em seguida, a amina resultante foi tratada com NaNO₂/HCl para sua conversão no sal de diazônio correspondente. Esse ao reagir com NaN₃ resultou na 3-azido-cumarina **125**.

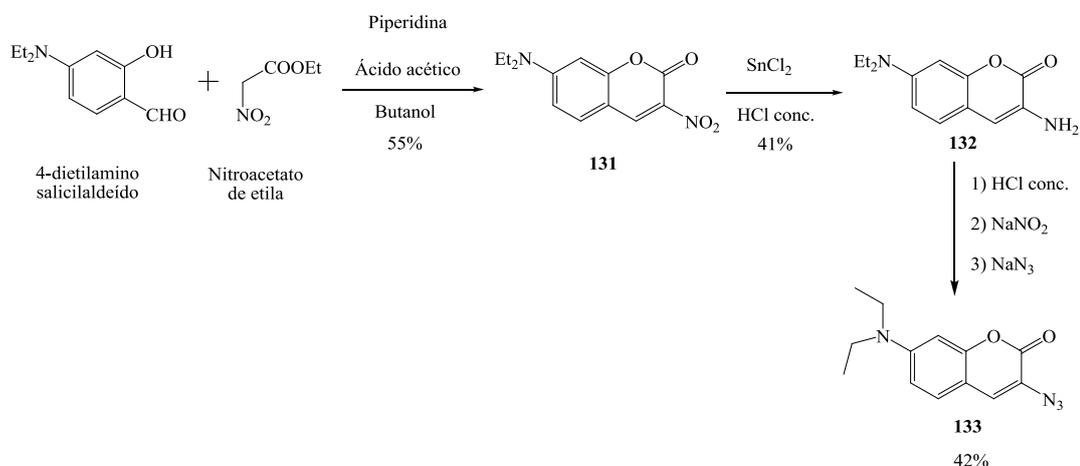
Conforme relatado por Bräse *et al* (2005), os sais de aril diazônio, como aqueles obtidos neste trabalho durante a síntese das 3-azido-cumarinas **125** (Esquema 41) e **133** (Esquema 43, p. 89), reagem diretamente com o íon azida sem a necessidade do uso de catalisadores. Ao contrário do que acontece nas reações do tipo Sandmeyer, aqui o mecanismo parece não ser do tipo substituição nucleofílica aromática. A azida ataca diretamente o íon diazônio e não ocorre a clivagem da ligação C-N. Há formação de aril pentazóis (**128** e **129**) que perdem N₂ levando à obtenção da azida correspondente (Esquema 42, p. 89).



Esquema 42 – Proposta para conversão de sais de diazônio em azida (BRÄSE *et al*, 2005).

3.5.2 - Síntese da 3-azido-7-dietilaminocumarina 133

A síntese do composto **133** (Esquema 43), relatada por Sivakumar *et al* (2004), foi realizada empregando-se o método descrito por esses pesquisadores. A azido-cumarina **133** foi posteriormente empregada na síntese do cicloterapeptídeo fluorescente (-)-**135** (Esquema 44, p. 91).



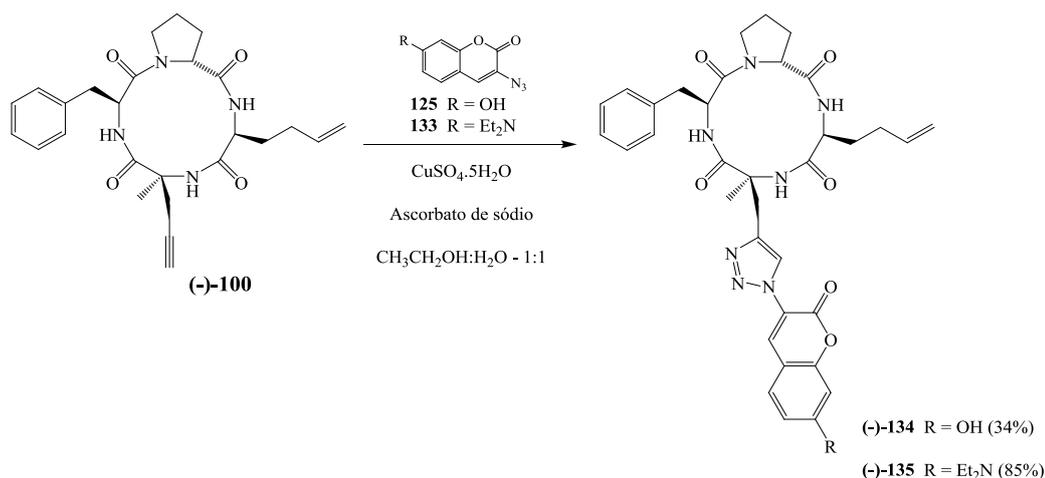
Esquema 43 – Síntese da 3-azido-7-dietilaminocumarina **133**.

A nitro-cumarina **131** foi obtida a partir da condensação de Knoevenagel entre o 4-dietilamino salicilaldeído e o nitroacetato de etila. Em seguida, o composto **131** teve o grupo nitro reduzido a amino (**132**) empregando-se SnCl₂, como agente redutor, em meio ácido. O tratamento do composto **132** com NaNO₂/ HCl levou à obtenção do sal de diazônio correspondente, que ao reagir com NaN₃ formou a azido-cumarina desejada **133**.

3.5.3 - Síntese do (3S,6S,9S,14aR)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecahidropirrólo[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-134] e do (3S,6S,9S,14aR)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecahidropirrólo[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-135]

A síntese dos compostos (-)-**134** e (-)-**135** (Esquema 44, p. 91), derivados 1,2,3-triazólicos do ciclotetrapeptídeo (-)-**100**, foi realizada empregando-se o método descrito por Sivakumar *et al* (2004). Esses pesquisadores utilizaram reações de cicloadição 1,3-dipolar, entre 3-azido-cumarinas e alcinos, catalisada por cobre(I), para a síntese de derivados 1,2,3-triazólicos. Esses compostos apresentaram fluorescência intensa e foram utilizados como marcadores biológicos. Conforme discutido no capítulo I (páginas 28 e 29) deste trabalho, a reação entre azidas e alcinos terminais catalisada por cobre(I) ficou conhecida nos últimos anos, como reação do tipo “click” (FREITAS *et al.*, 2011).

A reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o composto (-)**100**, que contém um alcino terminal, com as 3-azido-cumarinas **125** e **133**, na presença de sulfato de cobre e ascorbato de sódio, ou seja, tendo cobre(I) como catalisador, levou à formação regioseletiva dos compostos fluorescentes (-)-**134** e (-)-**135** inéditos (Esquema 44, p. 91).



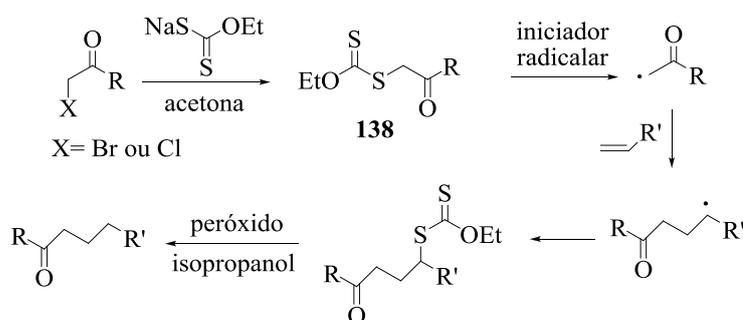
Esquema 44 – Síntese do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-**134**] e do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetraazaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-**135**].

A obtenção dos compostos (-)-**134** e (-)-**135** inéditos foi de grande importância como *via* para a síntese de novos potenciais inibidores de HDACs, empregando-se reações radiculares envolvendo o alceno terminal desses compostos e, assim, permitindo a introdução de cadeias laterais contendo grupos potenciais de quelação do zinco divalente. Mais especificamente, os compostos (-)-**134** e (-)-**135** podem ser empregados para a obtenção de novas moléculas ativas e seletivas contra parasitos do filo *Apicomplexa*, como o *T. gondii* e o *P. falciparum*, agindo por meio de mecanismos epigenéticos. E, ao mesmo tempo, devido à fluorescência apresentada pelos compostos (-)-**134** e (-)-**135**, os seus derivados podem desempenhar a função de sondas biológicas. Assim, ao permitirem sua localização no interior do parasito, pode-se compreender melhor o mecanismo de penetração celular e de ação antiparasitária, o que pode levar ao aprimoramento do planejamento de novas moléculas inibidoras de HDACs.

3.6 - Síntese do *S*-((7*R*)-1-((3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrol[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-oxo-octan-3-il) *O*-etil carbonoditioato (136) e do *S*-((7*R*)-1-((3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrol[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-oxo-octan-3-il) *O*-etil carbonoditioato (137)

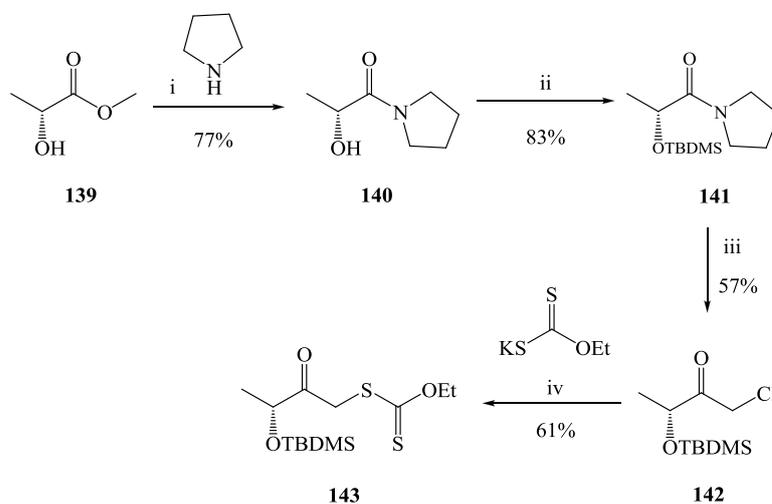
Para o alongamento da cadeia lateral dos cicloterapeptídeos fluorescentes (-)-**134** e (-)-**135** (Esquema 47, p. 94) empregou-se a química radicalar de xantatos desenvolvida pelo grupo do Dr. Samir Zard nos anos 1990 (LIARD *et al.*, 1997), que encontra grande aplicabilidade na formação de ligação carbono-carbono. O objetivo de realizar essa reação foi obter novos compostos iHDACs fluorescentes, ou seja, novos cicloterapeptídeos fluorescentes contendo na cadeia lateral um grupo capaz de quelar cátion zinco divalente.

Os xantatos do tipo **138** (Esquema 45) podem ser preparados a partir dos haletos correspondentes (DE GREEF; ZARD, 2007) e são precursores de radicais que se adicionam a olefinas, com formação de novos xantatos que podem ser reduzidos com rendimentos excelentes no alceno correspondente.



Esquema 45 - Preparação de xantatos e seu uso na adição radicalar a alcenos (DE GREEF; ZARD, 2007).

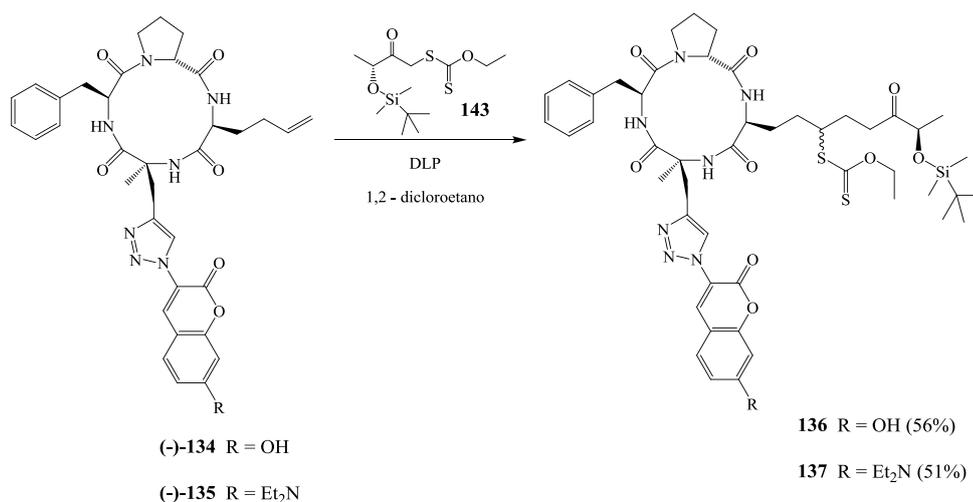
O xantato **143** foi obtido a partir do D-(+)-lactato de metila (**139**) empregando a metodologia descrita por Traore (2012), conforme apresentado no Esquema 46.



i) 72h, t.a.; ii) DMF anidro, TBDMSCl, imidazol, DMAP, 4h, t. a.; iii) Et₂O, ICH₂Cl, CH₃Li, -78 °C, Ar, 1h; iv) xantato de potássio, acetona, t. a., 6h.

Esquema 46 – Síntese do xantato 143.

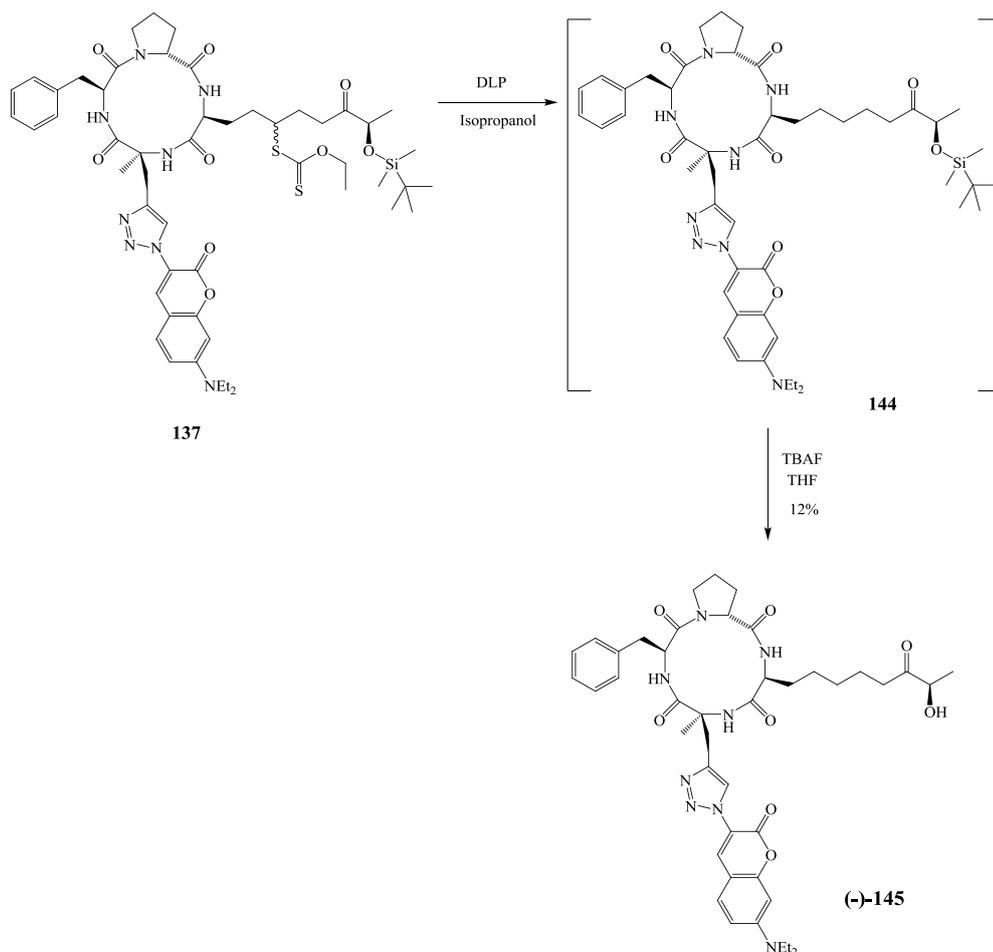
Os ciclotetrapeptídeos (-)-**134** e (-)-**135** foram submetidos à reação com o xantato **143**, sob refluxo, em 1,2-dicloroetano como solvente e na presença de DLP (peróxido de lauroíla), empregado como iniciador radicalar (Esquema 47, p. 94). Assim, foram realizadas as reações radicalares que levaram à obtenção dos compostos **136** e **137**.



Esquema 47 – Síntese do *S*-((7*R*)-1-((3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrol[1,2-*a*] [1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-oxo-octan-3-il) *O*-etil carbonoditioato (**136**) e do *S*-((7*R*)-1-((3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrol[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxy)-6-oxo-octan-3-il) *O*-etil carbonoditioato (**137**).

3.7 - Síntese do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-((*R*)-7-hidroxi-6-oxo-octil)-6-metildecahidropirrol[1,2-*a*] [1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-**145**]

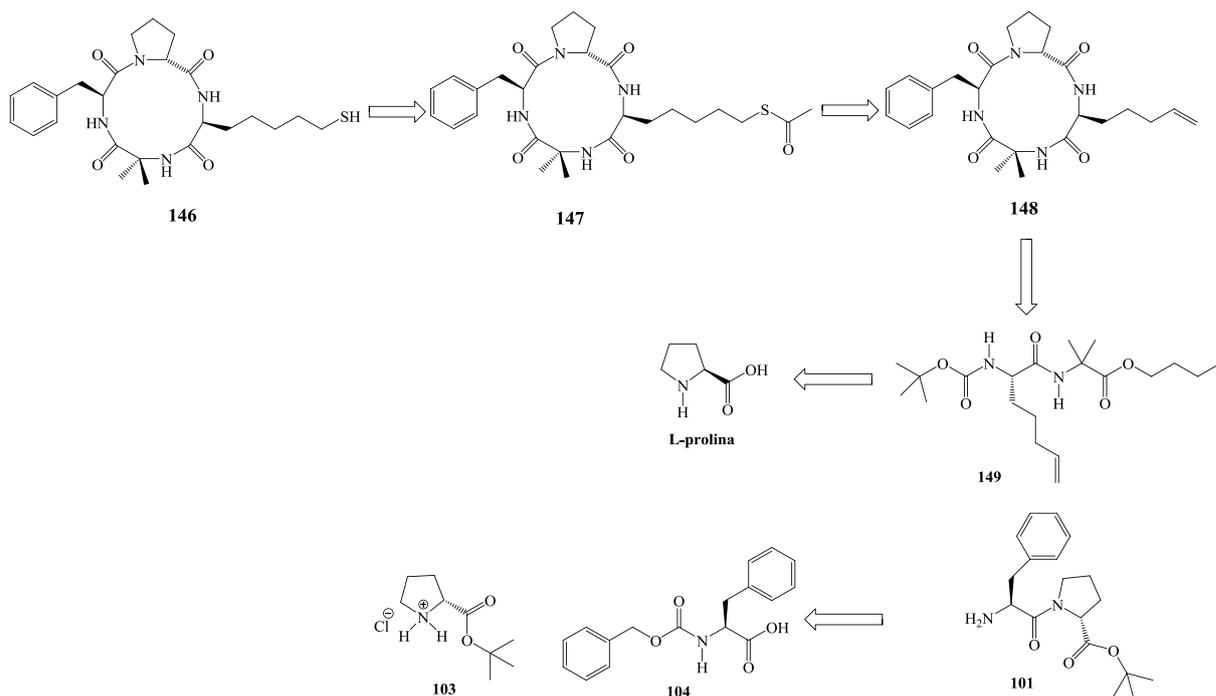
A eliminação redutiva do grupo xantato de **137** (Esquema 48, p. 94) foi realizada de acordo com o método desenvolvido pelo grupo do Dr. Samir Zard nos anos 1990 (LIARD; SIRE; ZARD, 1996). Assim, realizou-se o refluxo de **137** na presença de DLP em álcool isopropílico para se obter o cicloterapeptídeo **144**. Em seguida, esse foi submetido a condições clássicas para a desproteção da hidroxila, remoção do grupo TBDMS pelo tratamento com TBAF, levando à obtenção do cicloterapeptídeo final (-)-**145**.



Esquema 48 – Síntese do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-((*R*)-7-hidroxi-6-oxo-octil)-6-metildecahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-**145**].

3.8 - Síntese do (-)-(S)-4-[(3*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentanotiol [(-)-**146**]

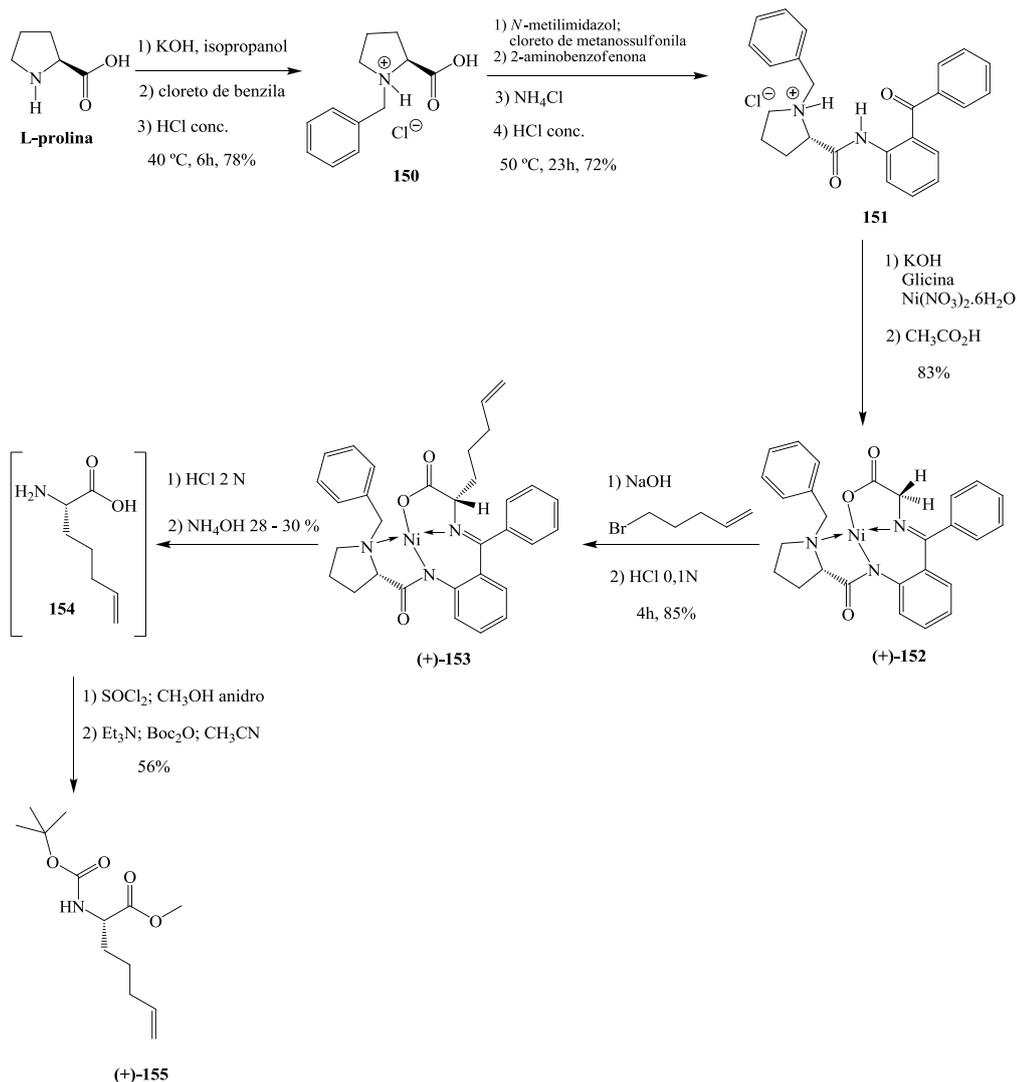
Em paralelo à obtenção dos novos análogos de FR235222 de “segunda geração” inicialmente propostos, foi realizada também neste trabalho a síntese de um análogo de FR235222 de “primeira geração” (TRAORE, 2012) inédito, contendo como grupo quelante na cadeia lateral do ciclotrapeptídeo um grupo tiol, conforme análise retrossintética apresentada no Esquema 49 (página 96).



Esquema 49 – Análise retróssintética para a obtenção do ciclotetrapeptídeo inédito **146**.

3.8.1 - Síntese do (+)-(2*S*)-1-(metoxicarbonil)hex-4-enilcarbamato de *terc*-butila [(+)-**155**]

Para a obtenção do dipeptídeo (-)**149** (Esquema 51, p. 99), inicialmente foi realizada a síntese do derivado de aminoácido contendo um grupo alceno (+)-**155** (Esquema 50, p. 97), anteriormente descrita por Traore (2012) que se baseou no trabalho de Hung, Harris e Brimble (2010). Esses pesquisadores descreveram a síntese de um derivado de aminoácido contendo um grupo alceno, análogo de (+)-**155**.



Esquema 50 – Síntese do (+)-(2*S*)-1-(metoxicarbonil)hex-4-enilcarbamato de *terc*-butila [(+)-**155**].

Conforme a sequência de reações apresentada no Esquema 50, a obtenção do composto (+)-**155** teve como etapa chave a α -alquilação assimétrica da glicina. Inicialmente a L-prolina, comercialmente disponível, foi *N*-alquilada com cloreto de benzila resultando no composto **150**, que sofreu condensação com a 2-aminobenzofenona levando à obtenção do auxiliar quiral **151**, na sua forma enantiomericamente pura (BELOKON *et al.*, 1998; HUNG; HARRIS; BRIMBLE, 2010; TRAORE, 2012). O composto **151**, por sua vez, foi transformado no complexo de Ni(II) derivado de base de Schiff (+)-**152** (BELOKON *et al.*, 1998; HUNG; HARRIS; BRIMBLE, 2010; TRAORE, 2012). Esse complexo de Ni(II) foi alquilado, usando o NaOH como base em acetonitrila, resultando na olefina (+)-**153** como

único diastereoisômero (TRAORE, 2012), em 85% de rendimento. Subsequente hidrólise ácida de (+)-**153** usando HCl 2M forneceu a olefina **154** e recuperou o auxiliar quiral **151**. A proteção do grupo ácido carboxílico e do grupo amino da olefina **154**, empregando-se condições clássicas (HUNG; HARRIS; BRIMBLE, 2010; TRAORE, 2012), levou à obtenção do derivado de aminoácido contendo um grupo alceno (+)-**155**, opticamente puro, com rendimento de 56% a partir de (+)-**153**.

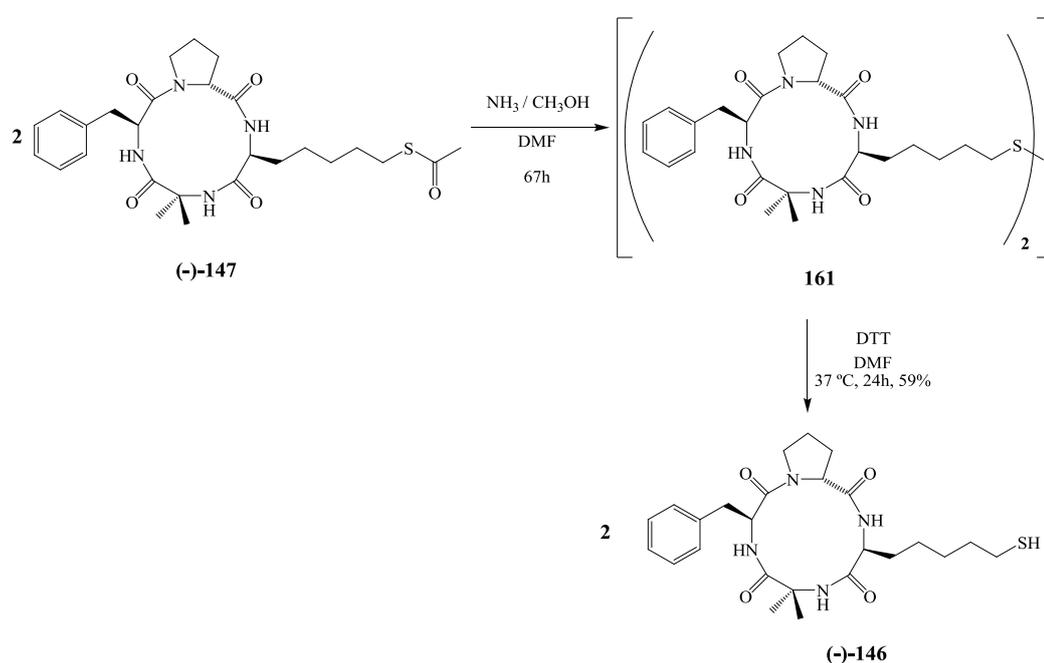
3.8.2 - Síntese do (-)-(S)-4-[(3S,9S,14aR)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetra decahidropirrolol[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentil etanotioato [(-)-**147**]

Para a síntese do ciclotetrapeptídeo (-)-**147**, empregou-se o método descrito por Traore (2012), que também sintetizou esse composto, de acordo com a sequência de reações apresentada no Esquema 51 (página 99).

O dipeptídeo (-)-**149** foi obtido a partir da desproteção do éster metílico do derivado de aminoácido contendo um grupo alceno (+)-**155**, que resultou no composto **156**, seguido do acoplamento com o aminoácido *O*-protegido **157**, contendo o grupo amino livre, empregando-se condições clássicas (TRAORE, 2012). Na sequência, foi realizado o acoplamento dos dois dipeptídeos (-)-**149** e (+)-**101** usando reagentes clássicos (BHUIYAN *et al*, 2006; TRAORE, 2012). O éster metílico de (-)-**149** foi desprotegido em meio básico e o acoplamento do dipeptídeo resultante **158** ao (+)-**101**, contendo o grupo amino livre, levou à obtenção do tetrapeptídeo linear **159**. Esse tetrapeptídeo foi tratado com TFA para a desproteção do éster *t*-butílico e do grupo carbamato. Em seguida, o tratamento do tetrapeptídeo linear **160** com o agente de acoplamento HATU, em condições de alta diluição em DMF, resultou na macrociclicização e obtenção do ciclotetrapeptídeo (-)-**148**, em 60% de rendimento. Empregou-se uma reação radicalar, descrita por Traore (2012), para a funcionalização do alceno terminal da cadeia lateral do ciclotetrapeptídeo (-)-**148**. Assim, acoplou-se o ácido tiolacético ao alceno terminal usando AIBN como iniciador radicalar, para obtenção do tioéster (-)-**147**, em 62% de rendimento.

3.8.3 - Síntese do (-)-(S)-4-[(3S,9S,14aR)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolo[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentanotiol [(-)-146]

Para a síntese do tiol (-)-146, um composto inédito, empregou-se o método descrito por Nishino *et al* (2003), conforme o Esquema 52. Assim, o tioéster (-)-147 foi tratado com uma solução de amônia em metanol resultando no dímero 161, que ao ser tratado, à 37 °C, com DTT (1,4-ditio-DL-treitol), um agente redutor, teve a ligação dissulfeto reduzida originando o tiol desejado (-)-146, em 59% de rendimento.



Esquema 52 – Síntese do (-)-(S)-4-[(3S,9S,14aR)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolo[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentanotiol [(-)-146].

3.9 - Testes Biológicos

Conforme apresentado na introdução do capítulo II deste trabalho, os cicloterapeptídeos como FR235222 (Figura 11, p. 71) apresentam atividade inibidora de HDACs, portanto, podem ser utilizados no combate a parasitos do filo *Apicomplexa*, como o *T. gondii* e o *P. falciparum*, responsáveis por causar a toxoplasmose e a malária, respectivamente.

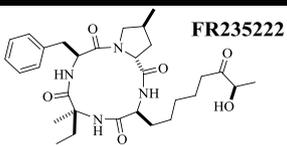
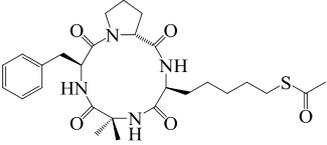
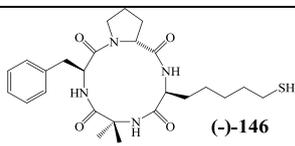
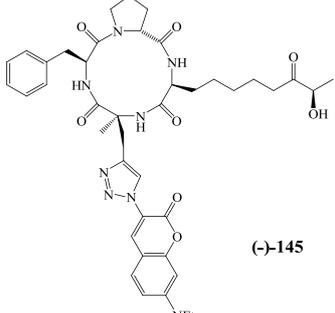
Os cicloterapeptídeos (-)-146 e (-)-145 inéditos, obtidos neste trabalho, foram avaliados quanto à atividade anti-*Toxoplasma gondii* e antimalárica *in vitro*. A avaliação da atividade contra o *T. gondii* foi realizada pela equipe do Dr. Mohamed-Ali Hakimi do Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Micro-organismes (Université Joseph Fourier – Grenoble/ France). A avaliação da atividade de (-)-146 contra o *P. falciparum* foi realizada pela equipe do Dr. Henri Vial do Laboratoire Dynamique des Interactions Membranaires Normales et Pathologiques (Université de Montpellier 2 – Montpellier/ France).

3.9.1 – Atividade Anti-toxoplasmose

Para avaliação da atividade dos compostos (-)-146 e (-)-145 contra o *T. gondii* e a citotoxicidade sobre células humanas (*Human Forskin Fibroblast* - HFF), a equipe do Dr. Mohamed-Ali Hakimi usou os métodos descritos por Bougdour *et al.* (2009).

Os resultados da atividade anti-*Toxoplasma gondii* foram expressos como a concentração que inibiu em 50% o crescimento parasitário (CE₅₀ RH), em paralelo com o composto FR235222 como padrão. A citotoxicidade em fibroblastos foi expressa como a concentração que matou 50% dos fibroblastos (CE₅₀ HFF). Os valores obtidos para os compostos testados estão apresentados na Tabela 6 (página 102).

Tabela 6 – Atividade anti-*Toxoplasma gondii* de novos análogos do ciclotetrapeptídeo FR235222.

Composto	% de inibição de células RH ¹ a 90 nM	CE ₅₀ cepa RH ¹ (nM)	CE ₅₀ cepa HFF ² (nM)	IS ³
 FR235222	100	9,7	127	13,1
 (-)-147	0	n.a	120	-
 (-)-146	0	n.a ⁵	nd ⁴	-
 (-)-145	100	40	280	7

¹ cepa de *T. gondii* tipo 1.

² fibroblasto do prepúcio humano (human foreskin fibroblast).

³ IS: índice de seletividade (CE₅₀ HFF / CE₅₀ RH).

⁴ nd: não determinado.

⁵ n.a.: não ativo na concentração empregada no teste.

O composto (-)-147, conforme descrito por Traore (2012), mostrou-se ativo somente sobre células humanas HFF a 90 nM (CE₅₀ = 120 nM) e não se mostrou ativo contra o parasito *T. gondii* quando na mesma concentração. Esta diferença de seletividade pode ser explicada pelo fato do Largazol (Figura 14, p. 75) e os seus análogos sintéticos, obtidos por Traore (2012), serem também inibidores seletivos de determinadas isoformas de HDACs. Mas esta seletividade entre as células humanas HFF e o parasito podia também ser devido à presença da função tioéster, que talvez não seria hidrolisável *in vivo*, em espécies de parasitos como o *T. gondii*. Para investigar essa possibilidade, neste trabalho, obteve-se o tiol livre (-)-

146 a partir da desproteção do tioéster (-)-**147**. O composto (-)-**146** não foi ativo contra o *T. gondii*, assim como o tioéster (-)-**147**, o que permitiu validar a primeira hipótese, de que a diferença de seletividade observada entre células humanas HFF e o parasito pode ser devido ao fato de que os novos análogos sintéticos do Largazol, obtidos por Traore (2012), são inibidores seletivos de isoformas de HDACs. Eles parecem atuar em uma classe de HDAC, tal qual a HDAC6, que está ausente no parasita *T. gondii*.

O composto (-)-**145** apresentou-se ativo, em concentração nanomolar, contra o *T. gondii*, além de citotóxico para células humanas. Devido à sua fluorescência elevada (limiar de detecção estimado em cerca de 50 nM) e alta penetração na forma cística (bradizoítos) do parasito *T. gondii* (Figura 20), enquanto mantendo a eficácia numa concentração nanomolar ($CE_{50} = 40$ nM), o composto (-)-**145** demonstrou ser uma sonda biológica. Assim, possibilita identificar melhor o mecanismo de penetração celular de derivados de FR235222 ativos contra *T. gondii*, assim como, detectar e localizar mecanismos epigenéticos.

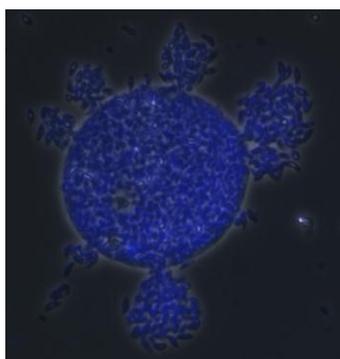


Figura 17 – Forma cística (bradizoítos) de *T. gondii* permeada com uma solução de (-)-**145** (c = 3,7 μ M) durante 4 horas.

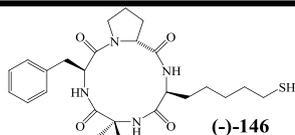
3.9.2 – Atividade Antimalárica

O composto (-)-**146** foi testado quanto à atividade antimalárica *in vitro* contra *P. falciparum* 3D7 cloroquina resistente, tendo sido essa atividade expressa em valor de CI_{50} (concentração que inibiu em 50% o crescimento parasitário). O teste antimalárico foi realizado pela equipe do Dr. Henri Vial que usou os métodos descritos por Desjardins *et al.* (1979).

A citotoxicidade desse composto também foi avaliada contra linhagens de células humanas (linfoblastos Jurkat e eritroblastos K-562) e foi expressa em valores de CC_{50} K-562

(concentração que matou 50% dos eritroblastos) e CI_{50} Jurkat (concentração que matou 50% dos linfoblastos). Os valores obtidos para o composto testado estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Atividade antimalárica e citotoxicidade do composto (-)-146.

Composto	CI_{50} <i>P. falciparum</i> 3D7 ¹ (nM)	CC_{50} K-562 ² (nM)	CI_{50} Jurkat ³ (nM)
 (-)-146	6200	723	763

¹ cepa de *P. falciparum* resistente à cloroquina.

² linhagem de eritroblasto humano.

³ linhagem de linfoblasto humano.

De acordo com os valores apresentados na tabela acima, o composto (-)-146 não se mostrou ativo contra o *P. falciparum* em concentração nanomolar, como outros compostos análogos de FR235222 obtidos por Traore (2012) e ativos em concentrações entre 7,1-22,1 nM. Em contrapartida, (-)-146 foi menos citotóxico sobre células humanas HFF que os referidos compostos sintetizados por Traore (2012).

4 – CONCLUSÕES

✓ No presente trabalho, foi desenvolvida uma estratégia de síntese para a preparação do “bloco construtor” ciclotetrapeptídico “universal” (Figura 18), análogo de FR235222 (Figura 11, p. 71). Esse ciclotetrapeptídeo inédito poderá ser usado para a preparação de uma biblioteca de novos potenciais inibidores de HDACs, já que possui dois grupos funcionais distintos os quais permitem sínteses direcionais baseadas em química ortogonal. Os inibidores poderão ser testados no combate a parasitos do filo *Apicomplexa*, como o *T. gondii* e o *P. falciparum* causadores da toxoplasmose e da malária, respectivamente.

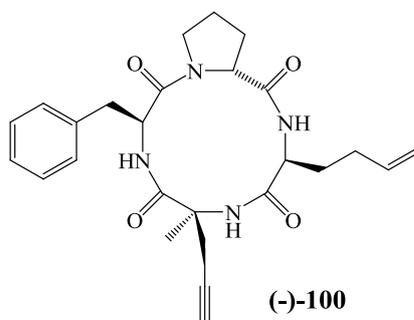


Figura 18 – Bloco construtor “universal” para a síntese de novos análogos de FR235222.

✓ O ciclotetrapeptídeo **(-)-145** inédito (Figura 19, p. 106), análogo de “segunda geração” de FR235222 (Figura 11, p. 71), foi obtido a partir de reações envolvendo os grupos funcionais alceno e alcino de **(-)-100** (Figura 18). A reação de cicloadição do tipo “click” envolvendo o grupo alcino terminal permitiu a introdução de um fluoróforo cumarínico, resultando na obtenção de um derivado 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído que apresentou fluorescência. A reação radicalar envolvendo o grupo alceno permitiu a introdução de uma cadeia lateral contendo uma carbonila cetônica, como grupo potencialmente quelante de cátion zinco divalente que é essencial à atividade inibidora de HDACs.

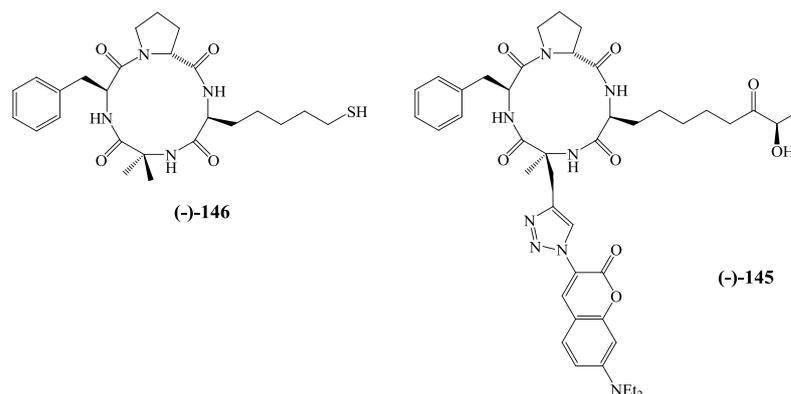


Figura 19 – Ciclotetrapeptídeos (-)-146 e (-)-145 inéditos.

✓ O ciclotetrapeptídeo (-)-146 inédito (Figura 19), análogo de “primeira geração” de FR235222 (Figura 11, p. 71), foi obtido a partir de reações envolvendo o alceno terminal de (-)-148 (Esquema 51, p. 99). Assim, obteve-se uma cadeia lateral contendo um grupo tiol como grupo potencialmente quelante de cátion zinco divalente, essencial à atividade inibidora de HDACs.

✓ Os ciclotetrapeptídeos (-)-146 e (-)-145 (Figura 19) foram avaliados quanto à atividade anti-*Toxoplasma gondii* e antimalárica *in vitro*. O composto (-)-146 não foi ativo contra o *T. gondii* e também não se mostrou ativo contra o *P. falciparum* em concentração nanomolar. O composto (-)-145 apresentou-se ativo, em concentração nanomolar ($CE_{50} = 40$ nM), contra o *T. gondii*. Apesar disso, apresentou-se citotóxico para células humanas. Assim, serão necessários novos estudos para se obter compostos ativos contra o *T. gondii* e fluorescentes com melhor índice de seletividade.

✓ O composto (-)-145 (Figura 19) demonstrou ser uma sonda biológica, devido à sua fluorescência elevada e alta penetração na forma cística (bradizoítos) do parasito *T. gondii*, além de manter a eficácia em uma concentração nanomolar ($CE_{50} = 40$ nM). Assim, esse composto mostrou-se uma nova ferramenta para determinar o mecanismo de penetração celular de derivados de FR235222 ativos contra *T. gondii*, além de possibilitar a detecção e a localização de mecanismos epigenéticos.

5 - PARTE EXPERIMENTAL

5.1 – Métodos gerais

Os espectros na região do Infravermelho foram registrados em espectrofotômetro Bruker modelo Vector 22/N (Département de Chimie Moléculaire, UJF). Os espectros obtidos são resultado da média obtida de 8 varreduras realizadas com resolução de 4 cm^{-1} . Para a atribuição de bandas no infravermelho utilizou-se como referência Silverstein, Webster e Kiemle (2007).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetro BRUKER ADVANCE I 400 MHz (Département de Pharmacochimie Moléculaire, UJF). Como referência interna foi utilizado o tetrametilsilano.

Os espectros de massas ESI-MS foram realizados em aparelho Maxis Bruker (Institut de Chimie Organique et Analytique, Université d'Orléans).

O poder rotatório específico $[\alpha]_D^{20}$ das moléculas sintetizadas foi medido em aparelho Perkin Elmer Polarimeter 341 (Département de Pharmacochimie Moléculaire, UJF).

Para a CCD foram utilizadas folhas de alumínio pré-revestidas (Merck, gel de sílica 60, F254). Como reveladores dos compostos sintetizados, foram utilizados UV (254 nm) ou spray de ácido fosfomolibdico. Para CCS foi utilizada sílica gel Macherey-Nagel 60M (0,063-0,04 mm/ 230-400 mesh) ou alumina neutra Acros (50-200 mm).

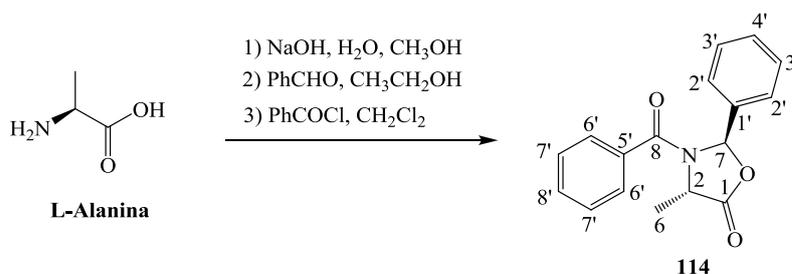
Os solventes puros e/ou anidros utilizados foram preparados segundo procedimentos descritos por Perrin, Armarego e Perrin (1996).

IMPORTANTE: Em algumas estruturas químicas, a numeração dos átomos adotada não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que compostos com estruturas análogas pudessem ter os seus dados de RMN comparados, quando necessário.

5.2 – Descrição dos experimentos de síntese

5.2.1 – Preparação dos aminoácidos

5.2.1.1 – Síntese do (2*S*, 4*S*)-3-benzoil-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona (**114**)¹⁶



A uma solução de NaOH (5,04 g, 125,94 mmol) em água destilada (17 mL) e CH₃OH (84 mL), foi adicionada a **L-alanina** (11,00 g, 123,47 mmol). Essa solução foi aquecida a 140 °C durante 1 h, até que a **L-alanina** fosse completamente dissolvida. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido, adicionaram-se etanol anidro (84 mL) e benzaldeído (18,8 mL, 185,21 mmol). Essa mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e obteve-se um sólido branco. Esse sólido foi dissolvido em etanol anidro (67 mL) e a essa solução adicionou-se peneira molecular 4 Å. Após 20 minutos, filtrou-se sobre papel de filtro e removeu-se o solvente da solução sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido branco que foi secado sob vácuo durante 10 h. Após, dissolveu-se esse sólido em CH₂Cl₂ anidro (167 mL) e à solução obtida, resfriada a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de cloreto de benzoíla (19,4 mL, 166,68 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (30 mL). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 0 °C durante 3 h e, após, à temperatura ambiente por 15 h. A mistura reagente foi lavada com água destilada (150 mL), solução aquosa de NaHCO₃ 4% (150 mL), solução aquosa de NaHSO₃ 4% (150 mL) e água destilada (150 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido branco que foi recristalizado usando uma mistura de CH₂Cl₂/Et₂O (1/2). Os cristais foram filtrados sob vácuo, em funil sinterizado, e secados sob vácuo. Obteve-se o produto **114** (16,03 g, 56,98 mmol, 45% de rendimento) como um sólido branco.

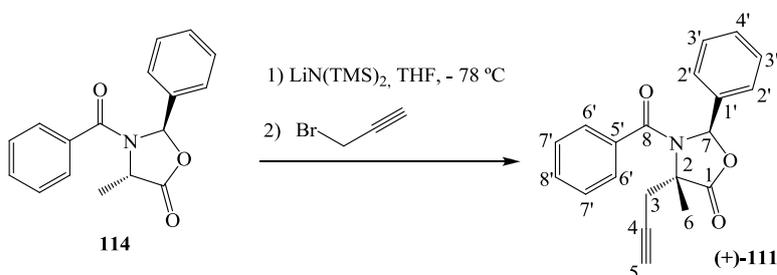
F.M.: C₁₇H₁₅NO₃

M.M.: 281,31 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 54**, p. 185): 1,20-1,70 (m, 3H, CH₃); 4,80-4,90 (m, 1H, H-2); 6,78 (s, 1H, H-7); 7,26-7,42 (m, 10H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4', 2 x H-6', 2 x H-7' e H-8').

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 55**, p. 185): 17,6 (CH₃); 52,8 (C-2); 90,4 (C-7); 126,5; 126,9; 128,7; 129,9; 131,3; 135,1; 136,4 (C-1', C-2'; C-3'; C-4'; C-5'; C-6'; C-7' e C-8'); 169,5 (C-8); 172,31 (C-1).

5.2.1.2 – Síntese do (+)-(2*S*, 4*S*)-3-benzoil-4-metil-4-propargil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona [(+)-111]



A uma solução de HMDS 100% (3,44 g, 21,33 mmol) em THF anidro (23 mL), sob agitação magnética, atmosfera de argônio e a -78 °C, adicionou-se n-BuLi 2,5 M (6,30 mL, 15,64 mmol) gota-a-gota. Essa mistura foi mantida a -78 °C por 5 minutos e em seguida a 0 °C durante 30 minutos. Após, a mistura reagente foi resfriada a -78 °C, adicionou-se lentamente uma solução do composto **114** (4,00 g, 14,22 mmol) em THF anidro (50 mL) e manteve-se a mistura resultante sob agitação magnética, atmosfera de argônio e a -78 °C durante 3 h. Em seguida, adicionou-se uma solução brometo de propargila 9,2 M em tolueno (3,10 mL, 28,44 mmol) gota-a-gota, e a temperatura da mistura reagente foi elevada lentamente de -78 °C até à temperatura ambiente, na qual foi mantida sob agitação magnética por 20 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: ciclohexano/ AcOEt 80/20). Então, adicionou-se solução aquosa de NH₄Cl saturada (100 mL) e a mistura obtida foi extraída com AcOEt (3 x 70 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi cristalizado usando uma mistura de CH₂Cl₂/Et₂O (1/4). Os cristais resultantes foram filtrados sob vácuo, em funil sinterizado, e

secados sob vácuo. Obteve-se o produto (+)-**111** (2,80 g, 8,77 mmol, 62% de rendimento) como cristais brancos; Rf = 0,32 (cicloexano/AcOEt 80/20); $[\alpha]_D^{20} = +280,6$ (c = 1,0; CHCl₃).

F.M.: C₂₀H₁₇NO₃

M.M.: 319,35 g.mol⁻¹

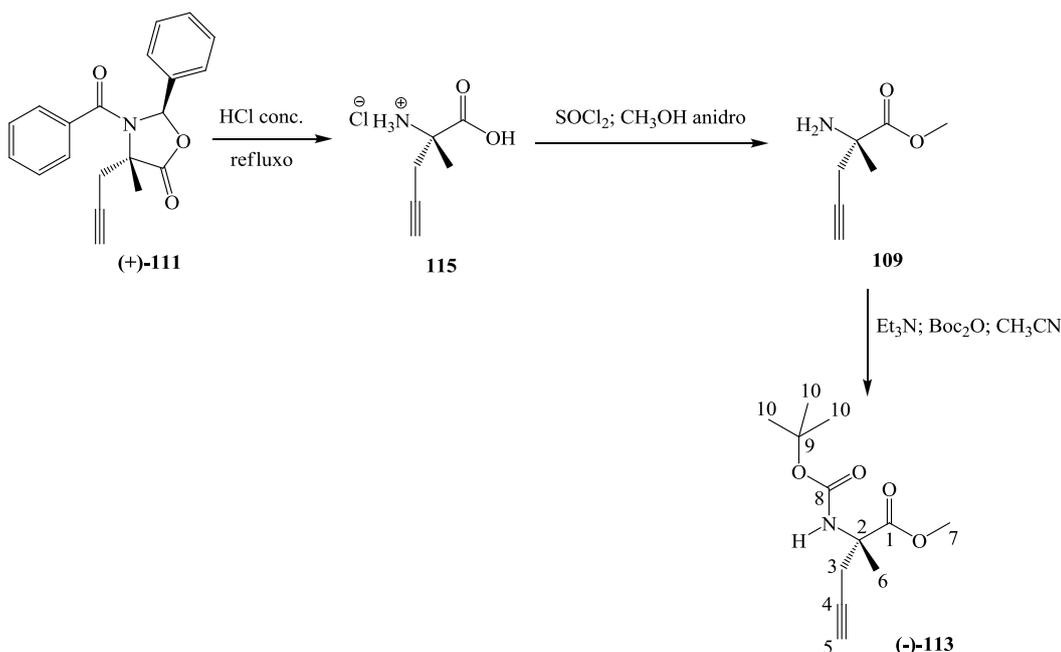
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3287 (v C-H alcino); 1787 (v C=O éster alifático); 1658 (v C=O amida); 1392 (v C-N amida); 1363 (δ_s CH₃); 1230 (v C-O éster alifático); 756, 741 (δ C-H anel aromático); 697 (δ C=C anel aromático).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 56**, p. 187): 1,97 (s, 3H, CH₃); 2,29 (t, $J_{5,3a/5,3b}=2,6$ Hz, 1H, H-5); 2,80 (d, $J_{3a,3b}=16,8$ Hz, 1H, H-3a); 3,50-3,90 (m, 1H, H-3b); 6,61 (s, 1H, H-7); 6,93-7,30 (m, 10H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4', 2 x H-6', 2 x H-7' e H-8').

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 57**, p. 187): 23,6 (CH₃); 26,0 (C-3); 63,6 (C-2); 71,9 (C-5); 78,9 (C-4); 91,0 (C-7); 126,1; 126,8; 128,4; 128,6; 129,9; 129,9; 136,0; 136,2 (C-1', C-2'; C-3'; C-4'; C-5'; C-6'; C-7' e C-8'); 169,6 (C-8); 173,5 (C-1).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 320,1281; obtido (M+H)⁺ 320,1284.

5.2.1.3 – Síntese do (-)-(S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-**113**]



O composto (+)-**111** (2,05 g, 6,42 mmol) foi suspenso em HCl conc. (29 mL) e a suspensão obtida foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e refluxo (114 °C) durante 4h30min. Em seguida, a mistura reagente foi resfriada e observou-se a formação de um precipitado à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada e o filtrado obtido foi concentrado sob vácuo resultando no produto **115** impuro, um sólido amarelo. Então, o composto **115** foi suspenso em CH₃OH anidro (50 mL) e sob agitação magnética, atmosfera de argônio e a 0 °C, adicionou-se SOCl₂ (1,40 mL, 19,26 mmol). Essa mistura foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e refluxo (85 °C) durante 4 h. Após, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido, o produto **109** impuro, foi suspenso em CH₃CN (50 mL). A essa suspensão, mantida sob agitação magnética e a 0 °C, adicionaram-se Et₃N (1,80 mL, 12,84 mmol) e Boc₂O (2,10 g, 9,63 mmol). Essa mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 80/20). O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o bruto da reação foi dissolvido em água destilada (150 mL) e AcOEt (50 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: cicloexano/ AcOEt 90/10). Obteve-se o produto (-)-**113** (0,46 g, 1,91 mmol, 30% de rendimento) como um sólido branco; R_f = 0,47 (cicloexano/ AcOEt 80/20); [α]_D²⁰ = -28,1 (c = 1,0; CHCl₃).

F.M.: C₁₂H₁₉NO₄

M.M.: 241,28 g.mol⁻¹

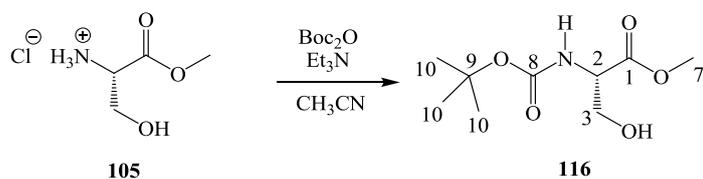
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3384 (v N-H carbamato); 3246 (v C-H alcino); 2981 (v C-H alcano); 1737 (v C=O éster alifático); 1702 (v C=O carbamato); 1504 (δ N-H carbamato); 1451 (v C-N carbamato); 1363 (δ_s CH₃); 1266, 1239 (v C-O éster alifático).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 58**, p. 187): 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,48 (s, 3H, CH₃); 1,98 (t, *J*_{5,3}=2,6 Hz, 1H, H-5); 2,78-2,89 (m, 2H, H-3); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 5,26 (s, 1H, NH).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 59**, p. 187): 23,0 (CH₃); 26,7 (C-3); 28,1 (CH₃ *t*-butila); 52,5 (C-7); 58,1 (C-2); 71,1 (C-5); 79,3 (C-9); 79,8 (C-4); 154,2 (C-8); 173,5 (C-1).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 242,1387; obtido (M+H)⁺ 242,1387.

5.2.1.4 – Síntese do éster metílico da *N*-(*tert*-butoxycarbonil)-L-serina (**116**)³⁸



A uma solução de Boc_2O (24,80 g, 113,63 mmol) em CH_3CN (220 mL) foram adicionados o composto comercial **105** previamente triturado (17,70 g, 113,77 mmol) e Et_3N (48 mL, 344,38 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 6 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). Adicionaram-se 200 mL de CH_2Cl_2 à mistura reagente e procedeu-se à lavagem da fase orgânica com solução de HCl 1N (300 mL) e solução aquosa de NaHCO_3 saturada (120 mL). A fase orgânica obtida foi secada com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se o produto **116** (14,80 g, 67,51 mmol, 59% de rendimento) como um óleo incolor.

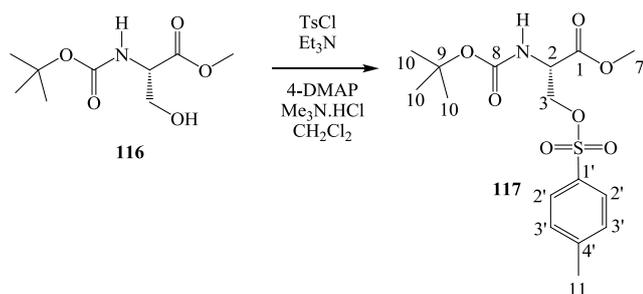
F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5$

M.M.: $219,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 60**, p. 188): 1,45 (s, 9H, 3 x CH_3 *t*-butila); 2,74-3,04 (sl, 1H, OH); 3,78 (s, 3H, OCH_3); 3,88 (dd, $J_{3a,3b}=11,2$ Hz, $J_{3a,2}=3,6$ Hz, 1H, H-3a); 3,97 (dd, $J_{3b,3a}=11,0$ Hz, $J_{3b,2}=3,40$ Hz, 1H, H-3b); 4,36-4,42 (m, 1H, H-2); 5,58 (d, $J_{\text{NH},2}=7,2$ Hz, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 61**, p. 188): 28,2 (CH_3 *t*-butila); 52,6 (OCH_3); 55,7 (C-2); 63,3 (C-3); 80,2 (C-9); 155,7 (C-8); 171,4 (C-1).

5.2.1.5 – Síntese do éster metílico da *N*-(*tert*-butoxycarbonil)-*O*-(*p*-toluenosulfonil)-L-serina (**117**)¹⁸



A uma solução do composto **116** (14,80 g, 67,51 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (140 mL), resfriada a 0 °C, foram adicionados 4-DMAP (0,40 g, 3,25 mmol), Me₃N.HCl (0,62 g, 6,53 mmol) e cloreto de tosila (12,43 g, 65,20 mmol). A essa mistura foi adicionada, lentamente, uma solução de Et₃N (9,6 mL, 68,94 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (20 mL). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 0 °C durante 2 h. Em seguida, foram adicionados gelo picado e solução aquosa de HCl 1N (34 mL). A mistura obtida foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL) e a fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que foi dissolvido em Et₂O (200 mL) e a mistura obtida foi filtrada sobre papel de filtro. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o produto obtido foi cristalizado em cicloexano. Os cristais foram filtrados sob vácuo, em funil sinterizado, e secados sob vácuo. Obteve-se o produto **117** (19,51 g, 52,25 mmol, 77% de rendimento) como um sólido branco.

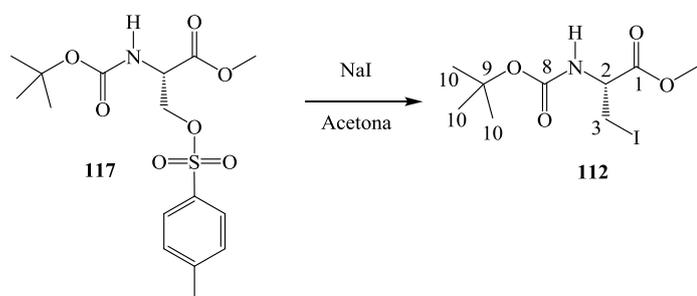
F.M.: C₁₆H₂₃NO₇S

M.M.: 373,42 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 62**, p. 189): 1,36-1,39 (m, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 2,39 (s, 3H, CH₃); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 4,24 (dd, *J*_{3a,3b}=10,0 Hz, *J*_{3a,2}=3,2 Hz, 1H, H-3a); 4,34 (dd, *J*_{3b,3a}=10,2 Hz, *J*_{3b,2}=3,0 Hz, 1H, H-3b); 4,45-4,47 (m, 1H, H-2); 5,35 (d, *J*_{NH,2}=8,0 Hz, 1H, NH); 7,30 (d, *J*_{3',2'}=8,2 Hz, 2H, 2 x H-3'); 7,71 (d, *J*_{2',3'}=8,2 Hz, 2H, 2 x H-2').

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 63**, p. 189): 21,5 (CH₃); 28,0 (CH₃ *t*-butila); 52,7 (OCH₃); 52,8 (C-2); 69,3 (C-3); 80,2 (C-9); 127,8; 129,8 (2 x C-2' e 2 x C-3'); 132,2; 145,0 (C-1' e C-4'); 154,8 (C-8); 168,8 (C-1).

5.2.1.6 – Síntese do éster metílico da *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-β-iodoalanina (**112**)¹⁸



A uma solução do composto **117** (21,17 g, 56,69 mmol) em acetona (130 mL), contida em um balão completamente recoberto com papel alumínio, adicionou-se NaI (10,13 g, 67,58 mmol). Essa mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 48 h. Em seguida, adicionou-se mais NaI (2,53 g, 16,87 mmol) e manteve-se a mistura sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 h adicionais. Após, a mistura foi filtrada sob vácuo, em funil sinterizado, e o sólido obtido foi lavado com acetona até que se tornasse branco. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e obteve-se um óleo amarelo que foi dissolvido em Et₂O (150 mL). Essa solução foi lavada com solução aquosa de Na₂S₂O₃ saturada (2 x 60 mL), até a fase orgânica tornar-se translúcida, e com solução aquosa de NaCl saturada (50 mL). Então, a fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que solidificou a 0 °C. O sólido foi dissolvido em ciclohexano (~ 10 mL) aquecido a 40 °C, essa solução foi resfriada à temperatura ambiente e, após, a 0 °C. Quando começou a precipitação do composto **112**, a mistura foi resfriada a -20 °C durante 1 h. Os cristais foram filtrados sob vácuo, em funil sinterizado, e secados sob vácuo. Obteve-se o produto **112** (10,90 g, 33,12 mmol, 58% de rendimento) como um sólido branco.

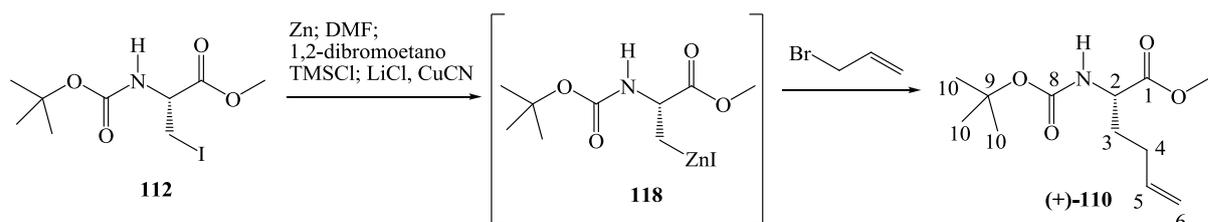
F.M.: C₉H₁₆I_{NO}₄

M.M.: 329,13 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 64**, p. 190): 1,46 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 3,54-3,62 (m, 2H, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,51-4,54 (m, 1H, H-2); 5,38 (d, *J*_{NH,2}=6,4 Hz, 1H, NH).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 65**, p. 190): 7,7 (C-3); 28,2 (CH₃ *t*-butila); 52,9 (OCH₃); 53,6 (C-2); 80,4 (C-9); 154,8 (C-8); 169,9 (C-1).

5.2.1.7 – Síntese do (+)-(*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-5-enoato de metila [(+)-**110**]³⁷



A uma suspensão de Zn (6,40 g, 97,92 mmol) em DMF anidro (75 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se 1,2-dibromoetano (0,42 mL, 4,90 mmol) e agitou-se por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se TMSCl (0,13 mL, 1,02 mmol) e manteve-se a mistura sob agitação magnética e atmosfera de argônio, a 60 °C durante 40 minutos. Após, adicionou-se uma solução do composto **112** (5,37 g, 16,32 mmol) em DMF anidro (16 mL), gota-a-gota, e manteve-se a agitação, a 60 °C, por 30 minutos adicionais, após o término da adição. Então, essa mistura foi resfriada a -55 °C e adicionou-se uma suspensão de CuCN (1,61g, 17,98 mmol) e LiCl (1,52 g, 35,86 mmol) em DMF anidro (17 mL) e agitou-se durante 15 minutos a -55 °C e, em seguida, por 15 minutos a 0 °C. Novamente, a mistura reagente foi resfriada a -55 °C, adicionou-se brometo de alila (2,8 mL, 33,10 mmol) e agitou-se durante 15 minutos. A temperatura da mistura foi elevada a 0 °C e essa foi mantida sob agitação magnética e atmosfera de argônio por 2h30min. Então, o Zn foi removido por meio de filtração a vácuo, sobre celite. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/AcOEt 90/10). Ao filtrado adicionou-se solução aquosa de NH₄Cl saturada (150 mL) e a mistura obtida foi extraída com AcOEt (3 x 60 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo que foi purificado em coluna de sílica (eluente: cicloexano/AcOEt 98/2). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto (+)-**110** (2,98 g, 12,25 mmol, 75% de rendimento) como um óleo incolor; R_f = 0,25 (cicloexano/AcOEt 90/10); [α]_D²⁰ = +20,5 (c = 1,0; CHCl₃).

F.M.: C₁₂H₂₁NO₄

M.M.: 243,30 g.mol⁻¹

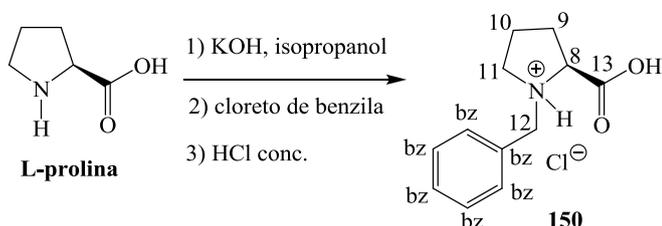
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3358 (v N-H carbamato); 2978 (v C-H alceno); 1745 (v C=O éster alifático); 1716 (v C=O carbamato); 1518 (δ N-H carbamato); 1453 (v C-N carbamato); 1249 (v C-O éster alifático); 914 (δ C-H vinila).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 66**, p. 191): 1,39 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,62-1,72 (m, 1H, H-3a); 1,81-1,90 (m, 1H, H-3b); 2,04-2,10 (m, 2H, H-4); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 4,24-4,29 (m, 1H, H-2); 4,93-5,02 (m, 2H, H-6); 5,06-5,08 (m, 1H, NH); 5,74 (dtd, $J_{5,6trans}$ =20,4 Hz, $J_{5,6cis}$ =10,4 Hz, $J_{5,4}$ =6,8 Hz, 1H, H-5).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 67**, p. 191): 28,2 (CH₃ *t*-butila); 29,4 (C-4); 31,8 (C-3); 52,1 (OCH₃); 52,9 (C-2); 79,7 (C-9); 115,5 (C-6); 136,8 (C-5); 155,2 (C-8); 173,2 (C-1).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+Na)⁺ 266,1368; obtido (M+Na)⁺ 266,1374.

5.2.1.8 – Síntese da (S)-N-benzilprolina (**150**)³



Uma suspensão de **L-prolina** (10,09 g, 87,68 mmol) e KOH (18,69 g, 333,75 mmol) em isopropanol (85 mL) foi aquecida a 40 °C até à dissolução quase completa dos sólidos. A mistura reagente foi resfriada a 0 °C e adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de BzCl (15 mL, 130,34 mmol) em isopropanol (60 mL). Então, essa mistura foi mantida sob agitação magnética a 40 °C durante 6 h. Após, à temperatura ambiente, adicionaram-se HCl concentrado até pH 4 e CH₂Cl₂ (250 mL). A mistura resultante foi mantida em repouso a 4 °C durante 18 h. Obteve-se um sólido que foi removido por filtração sob vácuo, em funil sinterizado. O filtrado resultante foi concentrado sob vácuo. Obteve-se um sólido amarelo que foi suspenso em acetona com agitação, filtrado sob vácuo, em funil sinterizado, e secado sob vácuo. Obteve-se o produto **150** (16,60 g, 68,68 mmol, 78% de rendimento) como um sólido branco.

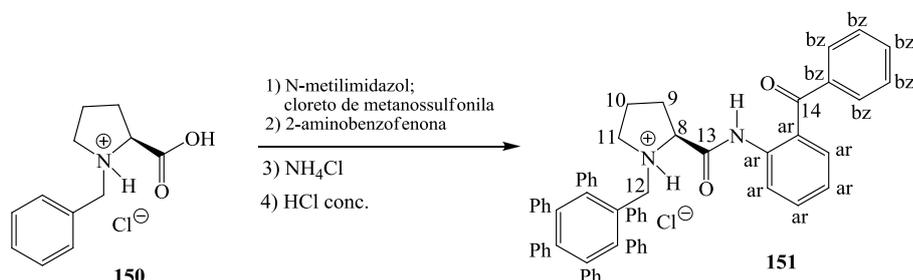
F.M.: C₁₂H₁₆ClNO₂

M.M.: 241,71 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD), δ (ppm) (**Figura 68**, p. 192): 1,79-1,90 (m, 1H, H-10a); 1,96-2,09 (m, 2H, H-9a, H-10b); 2,38-2,48 (m, 1H, H-9b); 3,15-3,25 (m, 1H, H-11a); 3,38-3,44 (m, 1H, H-11b); 4,11-4,15 (m, 1H, H-8); 4,22 (d, *J*_{12a,12b}=12,40 Hz, 1H, H-12a); 4,42 (d, *J*_{12b,12a}=12,40 Hz, 1H, H-12b); 7,32-7,33 (m, 3H, H bz); 7,41-7,43 (m, 2H, H bz).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CD₃OD), δ (ppm) (**Figura 69**, p. 192): 23,6; 29,5 (C-9 e C-10); 55,7 (C-11); 59,7 (C-12); 68,2 (C-8); 130,3 (C bz); 131,1 (C bz); 131,7 (C bz); 131,9 (C bz); 171,5 (C-13).

5.2.1.9 – Síntese da (S)-2-[N-(N'-benzilproil)amino]benzofenona (**151**)³



A uma solução de *N*-metilimidazol (9,6 mL, 121,00 mmol) e de cloreto de metanossulfonila (2,3 mL, 29,72 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (145 mL) resfriada a 0 °C, foi adicionado o composto **150** (7,18 g, 29,71 mmol). Após 5 minutos, retirou-se o banho de gelo e à mistura, à temperatura ambiente, adicionou-se 2-aminobenzofenona (5,27 g, 26,72 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 50 °C durante 23 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 80/20). Após, adicionou-se solução aquosa de NH₄Cl saturada (65 mL) e a mistura obtida foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo que foi dissolvido em acetona (25 mL) e a essa solução adicionou-se HCl concentrado até pH 2. Observou-se a precipitação de um sólido claro. A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3 h. Após foi filtrada sob vácuo, em funil sinterizado, e o sólido obtido foi lavado com acetona resfriada (entre 2-8 °C) e secado sob vácuo. Obteve-se o produto **151** (9,06 g, 21,52 mmol, 72% de rendimento) como um sólido claro.

F.M.: C₂₅H₂₅ClN₂O₂

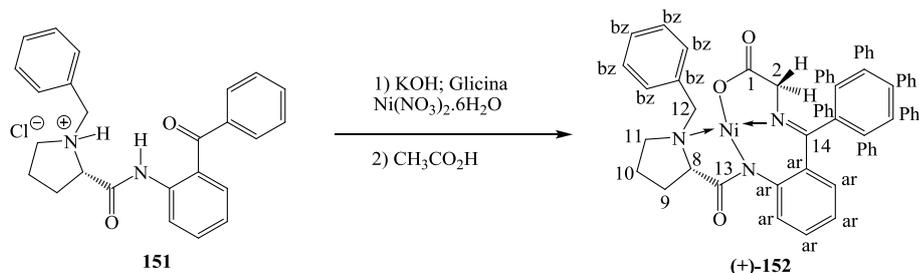
M.M.: 420,93 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃/ CD₃OD), δ (ppm) (**Figura 70**, p. 193): 1,59-1,68 (m, 1H, H-9a); 1,83-1,94 (m, 1H, H-10a); 2,10-2,20 (m, 1H, H-10b); 2,38-2,48 (m, 1H, H-9b); 3,31-3,39 (m, 2H, H-11a e NH amida); 3,54-3,60 (m, 1H, H-11b); 4,31-4,39 (m, 3H, H-8 e H-12); 7,33-7,43 (m, 5H, H bz); 7,47-7,52 (m, 5H, 2 x H ar, 3 x H Ph); 7,56-7,65 (m, 2H, H Ph); 7,77-7,79 (m, 2H, H ar).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃/ CD₃OD), δ (ppm) (**Figura 71**, p. 193): 23,7; 29,5 (C-9 e C-10); 55,7 (C-11); 59,2 (C-12); 67,9 (C-8); 125,4; 126,7; 129,4; 130,1; 130,9; 131,0; 131,1;

131,6; 131,9; 132,7; 133,1; 134,2; 135,9; 138,4 (6 x C bz, 6 x C ar, 6 x C Ph); 167,1 (C-13); 197,6 (C-14).

5.2.1.10 – Síntese do complexo (+)-(S)-Glicina-níquel-(S)-2-[N-(N'-benzilproil)amino]benzofenona [(+)-152]¹⁷



A uma suspensão do composto **151** (9,06 g, 21,52 mmol) em CH₃OH (87 mL) a 50 °C sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados KOH pulverizado (10,20 g, 182,06 mmol), glicina (8,09 g, 107,81 mmol) e NiNO₃.6H₂O (12,51 g, 43,04 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 100 °C durante 6 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/ acetona 2/1). Após, à temperatura ambiente, adicionou-se CH₃CO₂H (10,4 mL, 182,06 mmol) e a mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 17 h. Adicionou-se água destilada (300 mL) e deixou-se a mistura em repouso por 2 h. Em seguida, procedeu-se à extração com CH₂Cl₂ (3 x 250 mL) e a fase orgânica reunida foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo vermelho que foi purificado em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂/ acetona 80/20, 70/30). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto (+)-**152** (8,90 g, 17,86 mmol, 83% de rendimento) como um sólido vermelho.

F.M.: C₂₇H₂₅N₃NiO₃

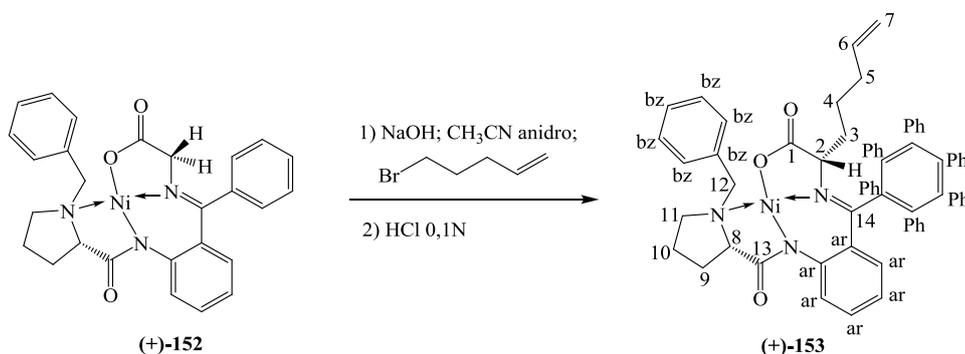
M.M.: 498,20 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 72**, p. 194): 2,03-2,10 (m, 1H, H-9a); 2,12-2,19 (m, 1H, H-10a); 2,37-2,47 (m, 1H, H-10b); 2,52-2,60 (m, 1H, H-9b); 3,28-3,40 (m, 1H, H-11a); 3,48 (dd, *J*_{11b,11a}=10,8 Hz, *J*_{11b,10}=5,2 Hz, 1H, H-11b); 3,63-3,81 (m, 4H, H-2, H-8 e H-12a); 4,46 (d, *J*_{12b,12a}=12,8 Hz, 1H, H-12b); 6,67-6,71 (m, 1H, H-bz); 6,80 (dd, *J*=8,4 Hz, *J*=1,6 Hz, 1H, H bz); 6,97-6,98 (m, 1H, H bz); 7,10 (d, *J*=7,2 Hz, 1H, H bz); 7,17-7,21 (m,

1H, H bz); 7,28-7,32 (m, 1H, H Ph); 7,40-7,44 (m, 2H, H Ph); 7,48-7,55 (m, 3H, 1 x H ar e 2 x H Ph); 8,08-8,10 (m, 2H, H ar); 8,28 (dd, $J=8,6$ Hz, $J=1,00$ Hz, 1H, Har).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 73**, p. 194): 23,5; 30,5 (C-9 e C-10); 57,4 (C-11); 61,1 (C-2 OU C-12); 62,9 (C-2 OU C-12); 69,8 (C-8); 120,7; 124,1; 124,9; 125,5; 126,1; 128,7; 128,9; 129,2; 129,4; 129,5; 131,5; 131,9; 132,9; 133,2; 134,4; 142,3 (6 x C bz, 6 x C ar, 6 x C Ph); 171,4 (C-14); 177,1 (C-13); 181,2 (C-1).

5.2.1.11 – Síntese do complexo (+)-(*S*)-Glicina-níquel-(*S*)-2-[*N*-(*N'*-benzilproil)amino] benzofenona-pent-1-eno [(+)-153]³⁷



A uma suspensão do composto (+)-**152** (9,87 g, 19,81 mmol) e NaOH pulverizado (1,98 g, 49,53 mmol) em CH_3CN anidro (100 mL) à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foi adicionado 5-bromo-1-penteno (3,5 mL, 29,72 mmol). Essa mistura foi mantida sob a condição acima durante 4 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: CH_2Cl_2 / acetona 80/20). Então, adicionou-se HCl 0,1 N (155 mL) e a mistura obtida foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 min. Após, procedeu-se à extração com CH_2Cl_2 (3 x 250 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo vermelho que foi purificado em coluna de sílica (eluente: CH_2Cl_2 / acetona 70/30). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto (+)-**153** (9,48 g, 16,74 mmol, 85% de rendimento) como um sólido vermelho; $R_f = 0,4$ (CH_2Cl_2 / acetona 70/30); $[\alpha]_D^{20} = +6,1$ ($c = 1,0$; CHCl_3).

F.M.: $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NiO}_3$

M.M.: $566,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

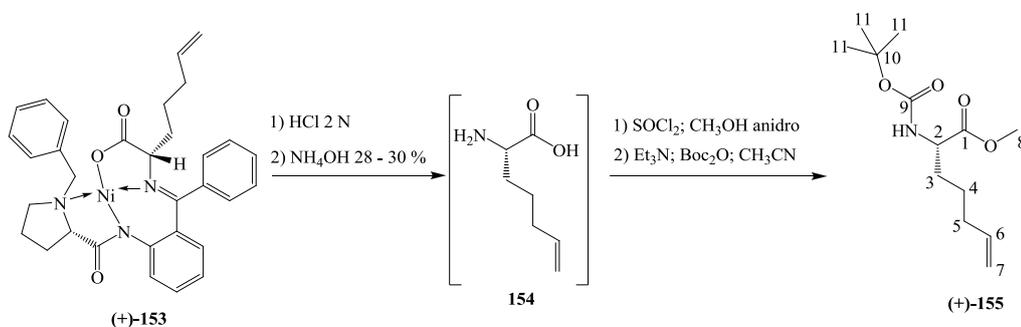
IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 2957 (ν C-H alcano); 1671 (ν C=O éster alifático); 1637 (ν C=O amida); 1589 (ν C=N enamina); 1439 (ν C-N amida); 1256 (ν C-N amina); 1165 (ν C-O éster alifático); 913 (δ C-H vinila); 752 (δ C-H anel aromático).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 74**, p. 195): 1,61-1,74 (m, 2H, H-3a e H-9a); 1,88-2,08 (m, 4H, H-3b, H-4 e H-10a); 2,10-2,25 (m, 3H, H-5 e H-10b); 2,47-2,58 (m, 1H, H-9b); 2,72-2,79 (m, 1H, H-11a); 3,45-3,58 (m, 3H, H-8, H-11b e H-12a); 3,91 (dd, $J_{2,3a}=8,2$ Hz, $J_{2,3b}=3,4$ Hz, 1H, H-2); 4,42 (d, $J_{12b,12a}=12,4$ Hz, 1H, H-12b); 4,94-5,01 (m, 2H, H-7); 5,67-5,78 (m, 1H, H-6); 6,61-6,67 (m, 2H, H bz); 6,91 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H bz); 7,10-7,15 (m, 1H, H bz); 7,16-7,20 (m, 1H, H bz); 7,24-7,27 (m, 1H, H Ph); 7,32-7,36 (m, 2H, H Ph); 7,42-7,51 (m, 3H, 1 x H ar, 2 x H Ph); 8,06-8,08 (m, 2H, H ar); 8,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, H ar).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 75**, p. 195): 23,4 (C-9 OU C-10); 24,4 (C-4); 30,5 (C-9 OU C-10); 33,1 (C-3); 34,6 (C-5); 56,8 (C-11); 62,9 (C-2 e C-12); 70,1 (C-8); 115,0 (C-7); 120,5; 123,5; 126,3; 126,9; 127,4; 128,6; 128,7; 129,5; 131,3; 131,9; 132,9; 133,1; 133,6; 142,1 (C-1', C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8', C-9', C-10', C-11', C-12', C-13' e C-14'); 137,5 (C-6); 170,1 (C-14); 179,1 (C-13); 180,2 (C-1).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado $(\text{M}+\text{Na})^+$ 588,1512; obtido $(\text{M}+\text{Na})^+$ 588,1512.

5.2.1.12 – Síntese do (+)-(2S)-1-(metoxicarbonil)hex-4-enilcarbamato de *terc*-butila [(+)-155]³⁷



A uma solução de (+)-**153** (9,48 g, 16,74 mmol) em CH_3OH (100 mL), foi adicionado HCl 2N (178 mL). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 3 h. Em seguida, foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se NH_4OH 28-30% até pH entre 9 e 10. Após, a mistura obtida foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). A fase aquosa foi concentrada sob pressão reduzida e obteve-se o composto **154** impuro como um sólido verde. Então, **154** foi suspenso em CH_3OH anidro (100 mL) e sob agitação magnética, atmosfera de argônio e a 0°C , adicionou-se SOCl_2 (2,8 mL, 38,39 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e refluxo (85°C) durante 4 h. Após, o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi suspenso em CH₃CN (100 mL). A essa suspensão, mantida sob agitação magnética e a 0 °C, adicionaram-se Et₃N (4,2 mL, 30,16 mmol) e Boc₂O (4,02 g, 18,42 mmol). Essa mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: ciclohexano/ AcOEt 80/20). O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o bruto da reação foi dissolvido em água destilada (150 mL) e AcOEt (150 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 60 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: ciclohexano/ AcOEt 90/10). Obteve-se o produto (+)-**155** (2,43 g, 9,44 mmol, 56% de rendimento) como um óleo incolor; R_f = 0,15 (ciclohexano/ AcOEt 95/5); [α]_D²⁰ = +11,4 (c = 0,2; CHCl₃).

F.M.: C₁₃H₂₃NO₄

M.M.: 257,33 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3359 (v N-H carbamato); 2977 (v C-H alcano); 1743 (v C=O éster alifático); 1718 (v C=O carbamato); 1520 (δ N-H carbamato); 1450 (v C-N carbamato); 1366 (δ_s CH₃); 1249 (v C-O éster alifático); 915 (δ C-H vinila).

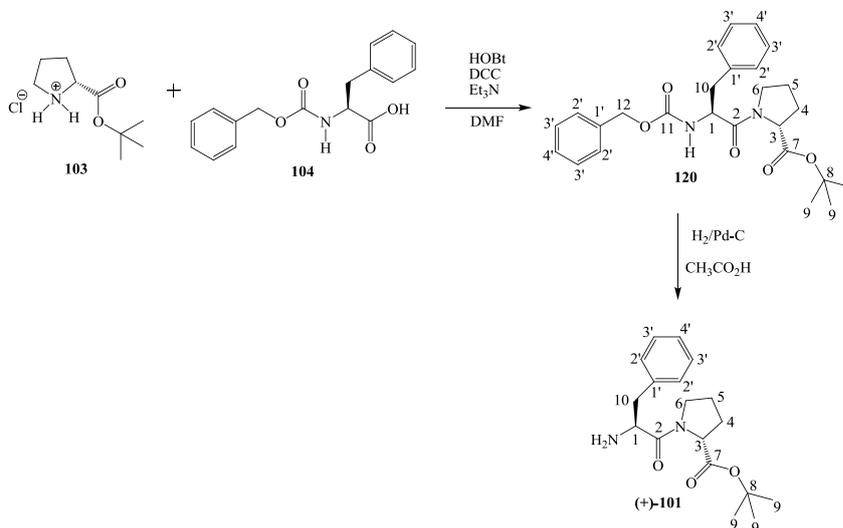
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 76**, p. 196): 1,26-1,40 (m, 11H, 3 x CH₃ *t*-butila, H-4); 1,47-1,57 (m, 1H, H-3a); 1,65-1,72 (m, 1H, H-3b); 1,92-1,98 (m, 2H, H-5); 3,61 (s, 3H, OCH₃); 4,15-4,20 (m, 1H, H-2); 4,83-4,91 (m, 2H, H-7); 5,13 (d, J_{NH,2}=8,0 Hz, 1H, NH); 5,64 (dtd, J_{6,7trans}=16,2 Hz, J_{6,7cis}=10,2 Hz, J_{6,5}=6,8 Hz, 1H, H-6).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 77**, p. 196): 24,3 (C-4); 28,0 (CH₃ *t*-butila); 31,8 (C-3); 32,9 (C-5); 51,8 (OCH₃); 53,1 (C-2); 79,3 (C-10); 114,8 (C-7); 137,7 (C-6); 155,1 (C-9); 173,1 (C-1).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+Na)⁺ 280,1519; obtido (M+Na)⁺ 280,1520.

5.2.2 – Preparação dos dipeptídeos

5.2.2.1 – Síntese do (+)-(R)-1-[(S)-2-amino-3-fenilpropanoil]pirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butila [(+)-101]⁹



A uma solução dos compostos **103** e **104** em DMF (50 mL) resfriada a 0 °C, foram adicionados HOBt (3,75 g, 27,75 mmol), DCC (3,75 g, 27,75 mmol) e Et₃N (3,4 mL, 24,44 mmol). Essa mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 0 °C durante 1 h e, após, à temperatura ambiente por 15 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99/1). O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o bruto da reação foi dissolvido em 200 mL de AcOEt. A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de ácido cítrico a 10% (200 mL), solução aquosa de NaHCO₃ a 4% (150 mL) e solução aquosa de NaCl saturada (150 mL). Então, a fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99/1). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o dipeptídeo protegido **120** (9,22 g, 20,37 mmol, 85% de rendimento) como um óleo de cor amarela,. Em seguida, a uma solução do dipeptídeo **120** (9,22 g, 20,37 mmol) em ácido acético (40 mL), foi adicionado Pd-C 10% (1,20 g). A mistura reagente foi mantida sob atmosfera de hidrogênio e agitação magnética vigorosa, à temperatura ambiente, durante 18 h. Então, o Pd-C foi removido por meio de filtração a vácuo, sobre celite. O ácido acético foi eliminado, sob pressão reduzida, e o bruto da reação foi dissolvido em 100 mL de AcOEt. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 96/4). A fase

orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃ saturada (200 mL), secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 96/4, 95/5, 94/6). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o dipeptídeo desprotegido (+)-**101** (4,48 g, 14,07 mmol, 69% de rendimento) como um óleo de cor amarela; R_f = 0,23 (CH₂Cl₂/ CH₃OH 95/5); [α]_D²⁰ = +43,0 (c = 1,0; CHCl₃).

F.M.: C₁₈H₂₆N₂O₃

M.M.: 318,41 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3358 (ν N-H amina); 2978 (ν C-H alcano); 2929 (ν_s CH₃); 1724 (ν C=O éster alifático); 1646 (ν C=O amida); 1454 (ν C-N amida); 1364 (δ_s CH₃); 1254 (ν C-N amina); 1152 (ν C-O éster alifático); 849, 756 (δ C-H anel aromático); 694 (δ C=C anel aromático).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 78**, p. 197): 1,43-1,47 (m, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,51-1,61 (m, 1H, H-5a); 1,79-1,86 (m, 1H, H-4a); 1,87-1,95 (m, 1H, H-4b); 2,30 (s, 2H, NH₂); 2,76-2,82 (m, 1H, H-5b); 2,87-2,91 (m, 2H, H-10); 3,47-3,64 (m, 2H, H-6); 3,79 (t, J_{1,10}=7,4 Hz, 1H, H-1), 4,24 (dd, J_{3,4a}=8,4 Hz, J_{3,4b}=4,0 Hz, 1H, H-3); 7,19-7,21 (m, 3H, 2 x H-2' e H-4');

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 79**, p. 197): 24,1 (C-5); 27,6 (CH₃ *t*-butila); 28,5 (C-4); 41,8 (C-10); 46,2 (C-6); 54,4 (C-1); 59,1 (C-3); 80,7 (C-8); 126,3; 127,9; 128,9 (C-2', C-3' e C-4'); 137,3 (C-1'); 170,9 (C-7); 172,9 (C-2).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+Na)⁺ 369,1790; obtido (M+Na)⁺ 369,1800.

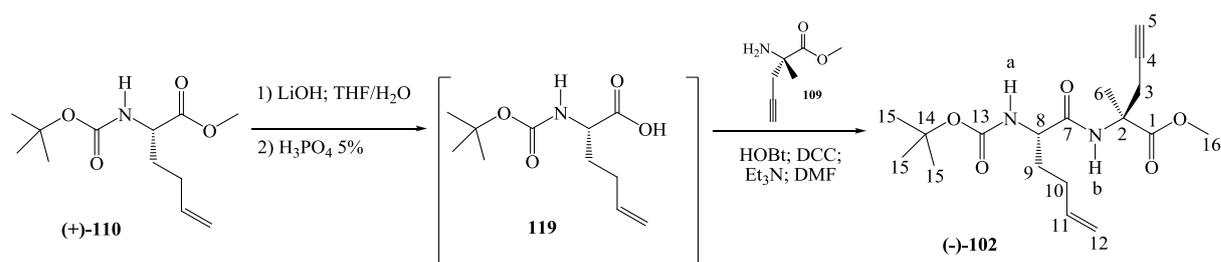
5.2.2.2 – Síntese dos dipeptídeos (-)-**102** e (-)-**149**

5.2.2.2.1 – Metodologia Geral

A uma solução do aminoácido (contendo as funções ácido carboxílico e amida protegidas na forma de éster e de carbamato, respectivamente) em THF (10 mL), adicionou-se uma solução de LiOH em água destilada (10 mL). Essa solução foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 2-3 h. Após, adicionou-se solução aquosa de H₃PO₄ 5% até pH 3. Em seguida, procedeu-se à extração com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO₄, filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo (aminoácido contendo a função ácido carboxílico livre) e à solução desse óleo em

DMF anidro (10 mL) adicionou-se o aminoácido contendo a função amina livre. À mistura reagente, sob agitação magnética e a 0 °C, foram adicionados HOBt, DCC e Et₃N. Essa mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 0 °C durante 1 h e, após, à temperatura ambiente por 16-19 h. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o bruto da reação foi dissolvido em 40 mL de AcOEt. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 80/20). A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de ácido cítrico a 10% (40 mL), solução aquosa de NaHCO₃ a 4% (40 mL) e solução aquosa de NaCl saturada (30 mL). Então, a fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: cicloexano/ AcOEt 80/20). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o dipeptídeo desejado.

5.2.2.2.1.1 – Síntese do (-)-(S)-2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)hex-5-enamido]-(-)-2-metilpent-4-inoato de metila [(-)-102]



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.2.2.1, p. 123) foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes: aminoácido (+)-**110** (0,64 g, 2,63 mmol), LiOH (0,16 g, 6,84 mmol), aminoácido **119** (0,61 g, 2,64 mmol), aminoácido **109** (0,37 g, 2,64 mmol), HOBt (0,43 g, 3,16 mmol), DCC (0,65 g, 3,16 mmol) e Et₃N (0,44 mL, 3,16 mmol). O tempo de reação para obtenção de (-)-**102** à partir de **119** foi de 19h.

Após a purificação descrita, obteve-se o produto (-)-**102** (0,44 g, 1,25 mmol, 48% de rendimento) como um sólido branco; R_f = 0,28 (cicloexano/ AcOEt 80/20); [α]_D²⁰ = -45,1 (c = 1,1; CHCl₃).

F.M.: C₁₈H₂₈N₂O₅

M.M.: 352,43 g.mol⁻¹

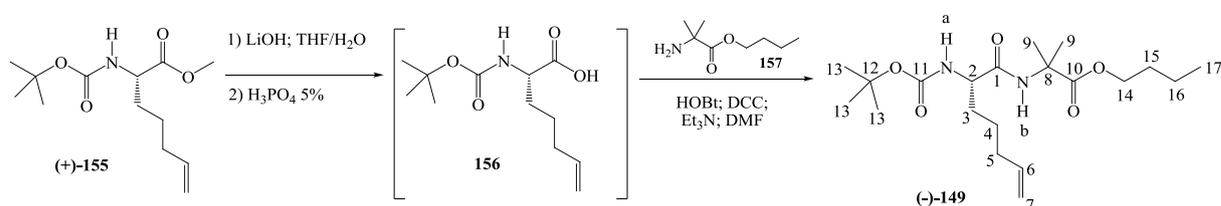
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 80**, p. 198): 1,46 (s, 9H, 3 x CH₃ *t*-butila); 1,58 (s, 3H, CH₃); 1,68-1,75 (m, 1H, H-9a); 1,88-1,97 (m, 1H, H-9b); 2,00 (t, J_{5,3}=2,6 Hz, 1H,

H-5); 2,15 (q, $J_{10,9/10,11}=7,1$ Hz, 2H, H-10); 2,93-3,03 (m, 2H, H-3); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 4,08-4,20 (m, 1H, H-8); 4,99-5,09 (m, 2H, H-12); 5,21 (d, $J_{NH,8}=7,6$ Hz, 1H, NHa); 5,80 (dtd, $J_{11,12trans}=17,2$ Hz, $J_{11,12cis}=10,2$ Hz, $J_{11,10}=6,8$ Hz, 1H, H-11); 6,99 (s, 1H, NHb).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 81**, p. 198): 22,6 (CH₃); 26,8 (C-3); 28,2 (CH₃ *t*-butila); 29,5 (C-10); 31,4 (C-9); 52,7 (C-16); 53,7 (C-8); 58,3 (C-2); 71,2 (C-5); 79,3 (C-4); 79,9 (C-14); 115,5 (C-12); 137,2 (C-11); 155,5 (C-13); 171,4 (C-1 ou C-7); 172,9 (C-1 ou C-7).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 353,2071; obtido (M+H)⁺ 353,2074.

5.2.2.2.1.2 – Síntese do (-)-(*S*)-2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)hept-6-enamido]-2-metilpropanoato de butila [(-)-149]³⁷



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.2.2.1, p. 123) foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes: aminoácido (+)-**155** (1,00 g, 3,89 mmol), LiOH (0,24 g, 10,02 mmol), aminoácido **156** (0,95g, 3,90 mmol), aminoácido **157** (0,62 g, 3,90 mmol), HOBt (0,63 g, 4,66 mmol), DCC (0,97 g, 4,70 mmol) e Et₃N (0,65 mL, 4,67 mmol). O tempo de reação para obtenção de (-)-**149** à partir de **156** foi de 16h.

Após a purificação descrita, obteve-se o produto (-)-**149** (1,27 g, 3,30 mmol, 85% de rendimento) como um sólido branco; $R_f = 0,23$ (cicloexano/ AcOEt 80/20); $[\alpha]_D^{20} = -16,9$ ($c = 1,0$; CHCl₃).

F.M.: C₂₀H₃₆N₂O₅

M.M.: 384,51 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3358 (v N-H carbamato); 2978 (v C-H alcano); 2890 (v_s CH₃); 1750 (v C=O éster alifático); 1745 (v C=O carbamato); 1518 (δ N-H carbamato); 1453 (v C-N amida); 1366 (δ _s CH₃); 1220 (v C-N amina); 914 (δ C-H vinila).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 82**, p. 199): 0,89 (t, $J_{17,16}=7,4$ Hz, 3H, H-17); 1,29-1,36 (m, 2H, H-16); 1,38-1,47 (m, 11H, 3 x CH₃ *t*-butila, H-4); 1,49 (s, 6H, H-9);

1,54-1,61 (m, 3H, H-3a, H-15); 1,73-1,82 (m, 1H, H-3b); 2,00-2,06 (m, 2H, H-5); 4,02-4,04 (m, 1H, H-2); 4,07-4,10 (m, 2H, H-14); 4,90-4,99 (m, 2H, H-7); 5,12 (d, $J_{\text{NH}_2}=8,5$ Hz, 1H, NH_a); 5,73 (dtd, $J_{6,7\text{trans}}=17,2$ Hz, $J_{6,7\text{cis}}=10,4$ Hz, $J_{6,5}=6,8$ Hz, 1H, H-6); 6,78 (s, 1H, NH_b).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 83**, p. 199): 13,6 (C-17); 18,9 (C-16); 24,5 (C-9); 24,6 (C-4); 28,2 (CH_3 *t*-butila); 30,5 (C-15); 31,9 (C-3); 33,3 (C-5); 54,3 (C-2); 56,3 (C-8); 65,2 (C-14); 79,8 (C-12); 114,9 (C-7); 138,1 (C-6); 155,7 (C-11); 171,1 (C-10); 174,2 (C-1).

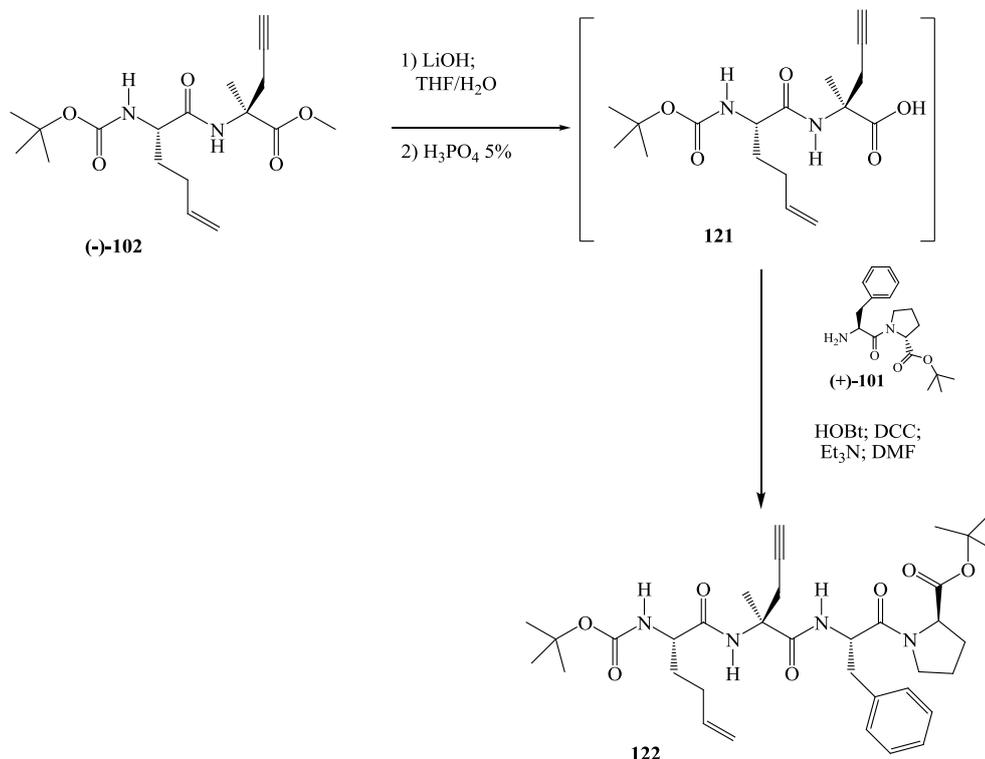
EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado $(\text{M}+\text{Na})^+$ 407,2516; obtido $(\text{M}+\text{Na})^+$ 407,2515.

5.2.3 – Preparação dos tetrapeptídeos

5.2.3.1 – Metodologia Geral

A uma solução do dipeptídeo (contendo as funções ácido carboxílico e amida protegidas na forma de éster e de carbamato, respectivamente) em THF (7 mL), adicionou-se uma solução de LiOH em água destilada (7 mL) ou em uma mistura de água destilada/ CH_3OH (7 mL/ 3,5 mL). Essa solução foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 3-8 h. Após, adicionou-se solução aquosa de H_3PO_4 5% até pH 3. Em seguida, procedeu-se à extração com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO_4 , filtradas e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo (dipeptídeo contendo a função ácido carboxílico livre) e à solução desse óleo em DMF anidro (10 mL) adicionou-se o dipeptídeo **4** (contendo a função amina livre). À mistura reagente, sob agitação magnética e a 0 °C, foram adicionados HOBt, DCC e Et_3N . Essa mistura reagente foi mantida sob agitação magnética a 0 °C durante 1 h e, após, à temperatura ambiente por 13-21 h. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o bruto da reação foi dissolvido em 40 mL de AcOEt. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: ciclohexano/ AcOEt 50/50). A fase orgânica obtida foi extraída com solução aquosa de ácido cítrico a 10% (40 mL), solução aquosa de NaHCO_3 a 4% (40 mL) e solução aquosa de NaCl saturada (30 mL). Então, a fase orgânica foi secada com MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: ciclohexano/ AcOEt 50/50). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o tetrapeptídeo desejado.

5.2.3.1.1 – Síntese do tetrapeptídeo 122



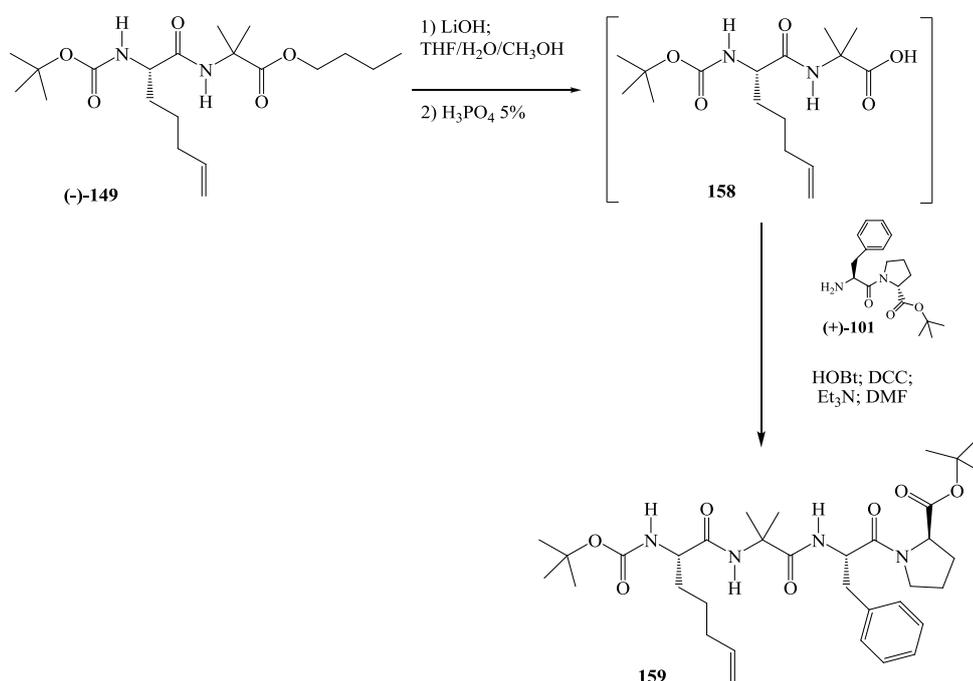
Seguindo a metodologia geral (item 5.2.3.1, p. 126) foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes: dipeptídeo **(-)-102** (0,43 g, 1,22 mmol), LiOH (0,08 g, 3,17 mmol) em água destilada (7 mL), dipeptídeo **121** (0,41 g, 1,22 mmol), dipeptídeo **(+)-101** (0,39 g, 1,22 mmol), HOBt (0,20 g, 1,46 mmol), DCC (0,30 g, 1,46 mmol) e Et₃N (0,20 mL, 1,46 mmol). O tempo de reação para obtenção de **122** à partir de **121** foi de 21h. Após a purificação descrita, obteve-se o produto **122** (0,59 g, 0,92 mmol, 76% de rendimento) como um sólido branco; R_f = 0,47 (cicloexano/ AcOEt 50/50).

F.M.: C₃₅H₅₀N₄O₇

M.M.: 638,79 g.mol⁻¹

EM.: HMRS (ESI⁺) m/z calculado (M+H)⁺ 639,3752; obtido (M+H)⁺ 639,3753.

5.2.3.1.2 – Síntese do tetrapeptídeo **159**³⁷



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.3.1, p. 126) foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes: dipeptídeo **(-)-149** (1,27 g, 3,30 mmol), LiOH (0,21 g, 8,59 mmol) em uma mistura de água destilada/ CH₃OH (7 mL/ 3,5 mL), dipeptídeo **158** (1,08 g, 3,30 mmol), dipeptídeo **(+)-101** (1,05 g, 3,30 mmol), HOBt (0,54 g, 3,96 mmol), DCC (0,82 g, 3,96 mmol) e Et₃N (0,55 mL, 3,96 mmol). O tempo de reação para obtenção de **159** à partir de **158** foi de 13h.

Após a purificação descrita, obteve-se o produto **159** (1,62 g, 2,58 mmol, 78% de rendimento) como um sólido branco.

F.M.: C₃₄H₅₂N₄O₇

M.M.: 628,80 g.mol⁻¹

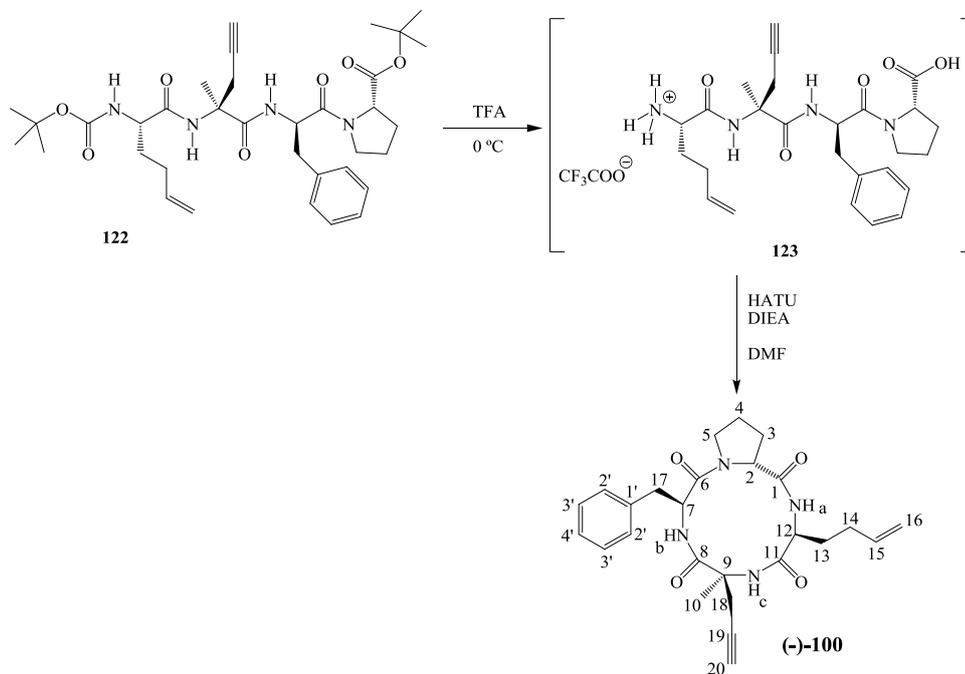
EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+Na)⁺ 651,3728; obtido (M+Na)⁺ 651,3721.

5.2.4 – Preparação dos ciclotetrapeptídeos

5.2.4.1 – Metodologia Geral

Uma solução do tetrapeptídeo (contendo as funções ácido carboxílico e amida protegidas na forma de éster e de carbamato, respectivamente) em TFA foi mantida sob agitação magnética a 0 °C durante 3-5 h. Em seguida, o TFA foi completamente evaporado, sob pressão reduzida, e obteve-se um óleo (tetrapeptídeo contendo a função ácido carboxílico livre e a amina na forma de sal), como resíduo. Ao volume total de DMF anidro a ser utilizado como solvente da reação de ciclização, adicionou-se 1/5 da quantidade calculada a ser empregada do tetrapeptídeo e dos reagentes HATU e DIEA. Essa mistura reagente foi mantida sob vigorosa agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 30 min. Após, adicionou-se mais 1/5 da quantidade total do tetrapeptídeo e dos reagentes HATU e DIEA, e manteve-se a mistura sob vigorosa agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 30 min. Esse procedimento foi realizado mais 3 vezes, até que a totalidade do tetrapeptídeo e dos reagentes HATU e DIEA fosse adicionada. Então, a mistura reagente foi mantida sob vigorosa agitação magnética, à temperatura ambiente, durante 16-24 h. O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o bruto da reação foi dissolvido em 40 mL de AcOEt. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 50/50). A fase orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de ácido cítrico a 10% (40 mL), solução aquosa de NaHCO₃ a 4% (40 mL) e solução aquosa de NaCl saturada (30 mL). Então, a fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: cicloexano/ AcOEt 50/50). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o ciclotetrapeptídeo desejado.

5.2.4.1.1 – Síntese do (-)-(3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-metil-6-propargil decahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-100]



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.4.1, p. 129) foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes: tetrapeptídeo **122** (1,90 g, 2,97 mmol), TFA (9,1 mL), DMF anidro (290 mL), tetrapeptídeo **123** (5 x 0,354 g, 2,97 mmol), HATU (5 x 0,27 g, 3,55 mmol), DIEA (5 x 0,33 mL, 9,47 mmol). O tempo de reação para obtenção de (-)-**100** à partir de **123** foi de 24h.

Após a purificação descrita, obteve-se o produto (-)-**100** (1,00 g, 2,15 mmol, 72% de rendimento) como um sólido cristalino branco; $R_f = 0,45$ (ciclohexano/ AcOEt 50/50); $[\alpha]_D^{20} = -122,5$ ($c = 1,0$; CHCl_3).

F.M.: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$

M.M.: $464,56 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IV ($\bar{\nu}$, cm^{-1}): 3302 (ν N-H amida); 3057, 3028 (ν C-H anel aromático); 2978, 2930 (ν C-H alcano); 1681, 1658 (ν C=O amida); 1628 (δ N-H amida); 1525 (δ N-H amida); 1428 (ν C-N amida); 1251 (δ_s CH_3); 915 (δ C-H vinila); 735 (δ C-H anel aromático); 697 (δ C=C anel aromático).

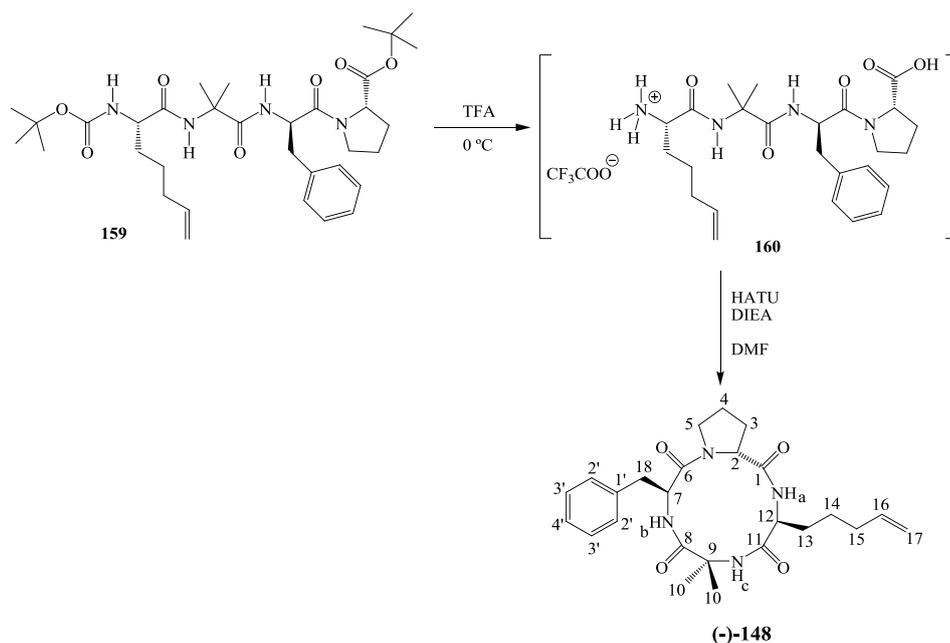
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 84**, p. 200): 1,47 (s, 3H, H-10); 1,66-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,92-1,99 (m, 1H, H-13b); 2,02 (t, $J_{20,18}=2,6$ Hz, 1H, H-20); 2,05-2,14 (m, 2H, H-14); 2,17-2,27 (m, 1H, H-4b); 2,29-2,35 (m, 1H, H-3b); 2,96 (dd,

$J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,08 (dd, $J_{18a,18b}=17,0$ Hz, $J_{18a,20}=2,6$ Hz, 1H, H-18a); 3,21-3,27 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,33 (dd, $J_{18b,18a}=16,8$ Hz, $J_{18b,20}=2,6$ Hz, 1H, H-18b); 3,81-3,87 (m, 1H, H-5b); 4,25-4,31 (m, 1H, H-12); 4,66-4,68 (m, 1H, H-2); 4,99-5,07 (m, 2H, H-16); 5,15-5,21 (m, 1H, H-7); 5,77 (dtd, $J_{15,16trans}=17,2$ Hz, $J_{15,16cis}=10,4$ Hz, $J_{15,14}=6,40$ Hz, 1H, H-15); 6,00 (s, 1H, NHc); 7,10 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,18-7,29 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,55 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H, NHb).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) (**Figura 85**, p. 200): 23,4 (C-10); 24,7; 25,0; 26,0; 29,6 (C-3; C-4; C-13; C-14); 28,1 (C-18); 35,7 (C-17); 46,9 (C-5); 53,6 (C-7 OU C-12); 53,7 (C-7 OU C-12); 57,8 (C-2); 60,7 (C-9); 71,5 (C-19); 78,5 (C-20); 115,9 (C-16); 126,8; 128,6; 129,0 (C-2'; C-3'; C-4'); 136,9 (C-1'; C-15); 171,7; 172,7; 173,7; 174,2 (C-1; C-6; C-8; C-11).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado $(M+Na)^+$ 465,2496; obtido $(M+Na)^+$ 465,2498.

5.2.4.1.2 – Síntese do (-)-(3*S*,9*S*,14*a**R*)-9-benzil-3-(pent-3-enil)-6,6-dimetildecáhidropirrólo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-148]³⁷



Seguindo a metodologia geral (item 5.2.4.1, p. 129) foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes: tetrapeptídeo **159** (1,60 g, 2,54 mmol), TFA (7,0 mL), DMF anidro (242 mL), tetrapeptídeo **160** (5 x 0,298 g, 2,54 mmol), HATU (5 x 0,232 g, 3,05 mmol), DIEA (5 x 0,28 mL, 8,13 mmol). O tempo de reação para obtenção de (-)-**148** à partir de **160** foi de 16h.

Após a purificação descrita, obteve-se o produto (-)-**148** (0,69 g, 1,52 mmol, 60% de rendimento) como um sólido cristalino branco; $R_f = 0,22$ (cicloexano/ AcOEt 70/30); $[\alpha]_D^{20} = -86,6$ ($c = 1,0$; $CHCl_3$).

F.M.: C₂₅H₃₄N₄O₄

M.M.: 454,56 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3304 (ν N-H amida); 2930 (ν C-H alcano); 1678, 1663 (ν C=O amida); 1630 (δ N-H amida); 1529 (δ N-H amida); 1428 (ν C-N amida); 1251 (δ_s CH₃); 914 (δ C-H vinila).

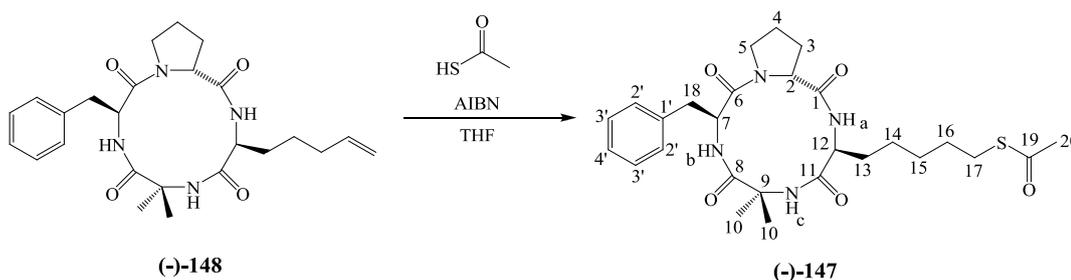
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 86**, p. 201): 1,34 (s, 3H, H-10); 1,37-1,44 (m, 2H, H-14); 1,60-1,70 (m, 1H, H-13a); 1,72-1,86 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b); 2,04-2,11 (m, 2H, H-15); 2,13-2,23 (m, 1H, H-4b); 2,29-2,34 (m, 1H, H-3b); 2,95 (dd, $J_{18a,18b}=13,2$ Hz, $J_{18a,7}=5,8$ Hz, 1H, H-18a); 3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b); 3,83-3,89 (m, 1H, H-5b); 4,17-4,23 (m, 1H, H-12); 4,65-4,67 (m, 1H, H-2); 4,95-5,05 (m, 2H, H-17); 5,13-5,20 (m, 1H, H-7); 5,78 (dtd, $J_{16,17trans}=17,2$ Hz, $J_{16,17cis}=10,4$ Hz, $J_{16,15}=6,6$ Hz, 1H, H-16); 5,97 (s, 1H, NHc); 7,11 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,18-7,29 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,52 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H, NHb).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 87**, p. 201): 23,4 (C-10); 24,5; 24,6; 24,7; 28,2 (C-3; C-4; C-13; C-14); 25,9 (C-10); 33,1 (C-15); 35,7 (C-18); 46,6 (C-5); 53,1 (C-7); 54,2 (C-12); 57,5 (C-2); 58,4 (C-9); 114,9 (C-17); 126,5; 128,4; 128,8 (C-2'; C-3'; C-4'); 136,8 (C-1'); 137,8 (C-16); 171,8; 172,7; 174,3; 175,4 (C-1; C-6; C-8; C-11).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+Na)⁺ 477,2472; obtido (M+Na)⁺ 477,2469.

5.2.5 – Preparação de derivados do cicloterapeptídeo (-)-148

5.2.5.1 – Síntese do (-)-(S)-4-[(3S,9S,14aR)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetra decahidropirrolo[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentil etanotioato [(-)-147]³⁷



A uma solução do cicloterapeptídeo (-)-148 (0,0527 g, 0,12 mmol) em THF anidro (10 mL) adicionou-se o ácido tiolacético (0,34 mL, 4,66 mmol). Essa mistura foi mantida sob agitação magnética, exposição à luz, atmosfera de argônio e refluxo (78 °C) por 30 min. Em seguida, adicionou-se uma quantidade catalítica de AIBN à mistura reagente e essa foi mantida sob as condições anteriormente descritas durante 42 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 70/30). O solvente da reação foi removido sob pressão reduzida

e o resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (eluente: cicloexano/ AcOEt 70/30, 50/50, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto (-)-**147** (0,0382 g, 0,07 mmol, 62% de rendimento) como um filme incolor; Rf = 0,12 (CH₂Cl₂/ CH₃OH 99/1); $[\alpha]_D^{20} = -54,3$ (c = 0,7; CHCl₃).

F.M.: C₂₇H₃₈N₄O₅S

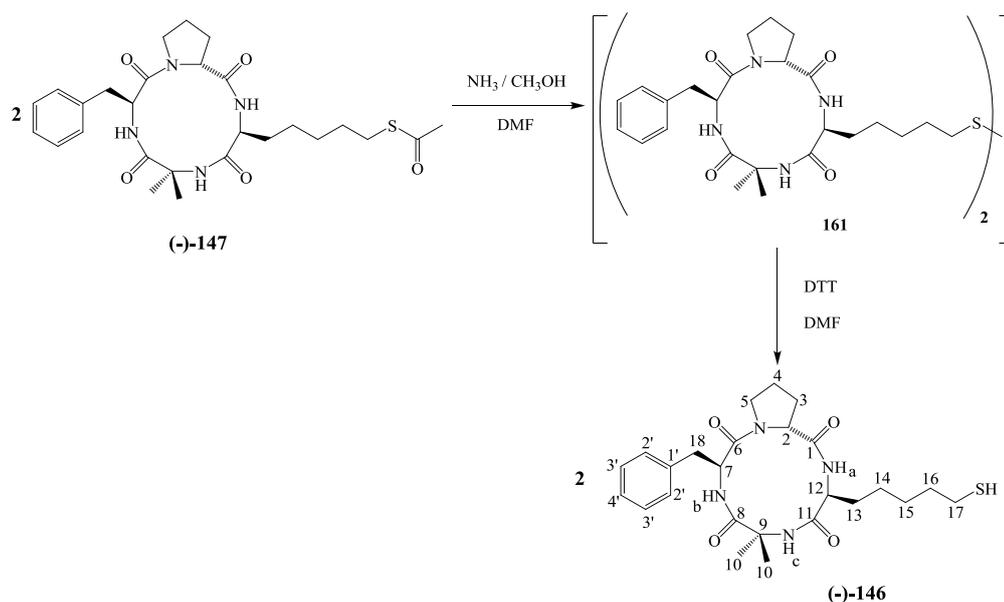
M.M.: 530,68 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 88**, p. 202): 1,26-1,43 (m, 7H, H-10, H-14, H-15); 1,54-1,65 (m, 5H, H-3a, H-4a, H-13a, H-16); 1,72-1,85 (m, 6H, H-3b, H-4b, H-10, H-13b); 2,05-2,22 (m, 1H, H-17a); 2,32 (s, 3H, H-20); 2,85 (m, 1H, H-17b); 2,95 (dd, $J_{18a,18b}=13,6$ Hz, $J_{18a,7}=5,6$ Hz, 1H, H-18a); 3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b); 3,82-3,88 (m, 1H, H-5b); 4,16-4,23 (m, 1H, H-12); 4,66-4,68 (m, 1H, H-2); 5,12-5,19 (m, 1H, H-7); 6,07 (s, 1H, NHc); 7,12 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,18-7,30 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,52 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H, NHb).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 89**, p. 202): 23,5 (C-10); 24,7; 24,9; 26,8; 28,3; 28,8; 29,2 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16); 26,4 (C-10); 30,5 (C-17); 30,6 (C-20); 35,8 (C-18); 46,9 (C-5); 53,4 (C-7); 54,3 (C-12); 57,7 (C-2); 58,7 (C-9); 126,7; 128,5; 128,9 (C-2'; C-3'; C-4'); 136,9 (C-1'); 171,8; 172,8; 174,3; 175,6 (C-1; C-6; C-8; C-11); 195,9 (C-19).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+Na)⁺ 553,2450; obtido (M+Na)⁺ 553,2455.

5.2.5.2 – Síntese do (-)-(S)-4-[(3S,9S,14aR)-9-benzil-6,6-dimetil-1,4,7,10-tetra-oxotetradecahidropirrolo[1,2-a][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il]pentanotiol [(-)-146]



A uma solução do cicloterapeptídeo (-)-**147** (0,063 g, 0,12 mmol) em DMF anidro (2 mL) adicionou-se 1,2 mL (8,40 mmol) de solução metanólica de NH₃ 7 N e manteve-se essa mistura sob agitação magnética e atmosfera de argônio à temperatura ambiente durante 67 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 50/50). O DMF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (eluente: cicloexano/ AcOEt 50/50, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o dímero **161** (0,045 g) como um filme incolor. O dímero obtido (0,031 g) foi dissolvido em DMF (1 mL) e adicionou-se DTT (0,098 g, 0,63 mmol). Essa mistura foi mantida sob agitação magnética e atmosfera de argônio a 37 °C durante 24 h. O término da reação foi confirmado por CCD (alumina, eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99,75/0,25). O DMF foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em AcOEt (10 mL). Essa solução foi lavada com água destilada (2 x 10 mL). Então, a fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de alumina (eluente: CH₂Cl₂/ CH₃OH 99,75/0,25). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o cicloterapeptídeo (-)-**146** (0,0182 g, 0,037 mmol, 59% de rendimento) como um filme incolor; R_f = 0,24 (cicloexano/ AcOEt 30/70); [α]_D²⁰ = -92,5 (c = 1,1; CHCl₃).

F.M.: C₂₅H₃₆N₄O₄S

M.M.: 488,64 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3309, 3284 (v N-H amida); 2929 (v C-H alcano), 2358, 2337 (v S-H tiol), 1659 (v C=O amida), 1626 (δ N-H amida), 1524 (δ N-H amida), 1422 (v C-N amida).

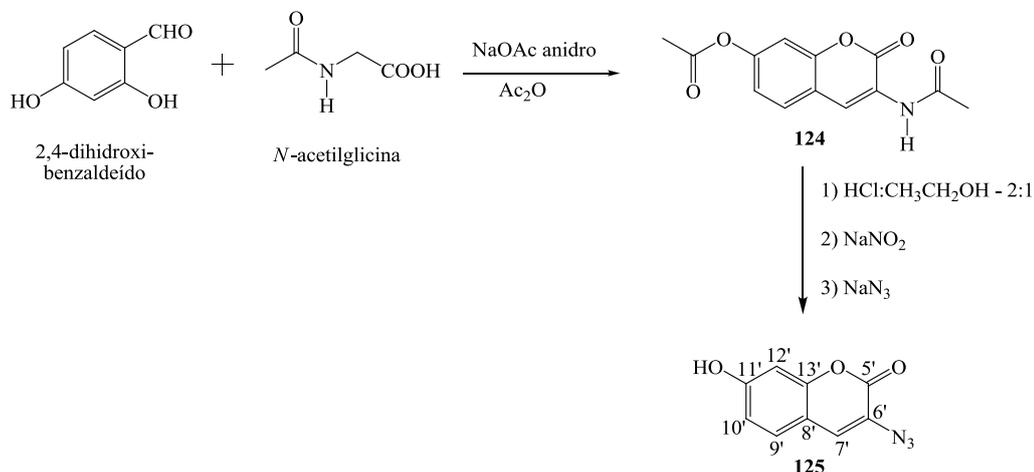
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 90**, p. 203): 1,25-1,34 (m, 7H, H-10, H-14, H-15); 1,38-1,46 (m, 2H, H-16); 1,58-1,65 (m, 1H, H-13a); 1,72-1,87 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b); 2,16-2,21 (m, 1H, H-4b); 2,28-2,35 (m, 1H, H-3b); 2,52 (q, $J_{17,16/17,SH}=7,3$ Hz, 2H, H-17); 2,95 (dd, $J_{18a,18b}=13,4$ Hz, $J_{18a,7}=5,8$ Hz, 1H, H-18a); 3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b); 3,48 (s, 1H, SH); 3,83-3,89 (m, 1H, H-5b); 4,16-4,22 (m, 1H, H-12); 4,66-4,68 (m, 1H, H-2); 5,13-5,20 (m, 1H, H-7); 6,02 (s, 1H, NHc); 7,13 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,19-7,30 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,52 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H, NHb).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 91**, p. 203): 23,5 (C-10); 24,4; 24,7; 24,9; 27,9; 28,8; 29,7; 33,6 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16; C-17); 26,4 (C-10); 35,8 (C-18); 46,9 (C-5); 53,4 (C-7); 54,3 (C-12); 57,7 (C-2); 58,8 (C-9); 126,7; 128,6; 129,0 (C-2'; C-3'; C-4'); 137,0 (C-1'); 171,8; 172,8; 174,3; 175,6 (C-1; C-6; C-8; C-11).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 489,2530; obtido (M+H)⁺ 489,2530.

5.2.6 – Preparação das azido-cumarinas

5.2.6.1 – Síntese da 3-azido-cumarina **125**³³



Uma mistura de 2,4-dihidroxi-benzaldeído (2,21 g, 16,00 mmol), *N*-acetilglicina (1,87 g, 16,00 mmol) e NaOAc anidro (3,94 g, 48,00 mmol) em Ac₂O (80 mL) foi mantida sob agitação magnética e refluxo (160 °C) durante 4 h. Em seguida, a mistura reagente foi resfriada até à temperatura ambiente e vertida sobre gelo picado. Obteve-se um precipitado amarelo (composto **124**) que foi filtrado sob vácuo, sendo lavado com água destilada fria durante a filtração. Ao precipitado obtido (composto **124**) adicionaram-se 24 mL de uma mistura de HCl conc./ CH₃CH₂OH (2/1) e manteve-se a mistura reagente sob agitação magnética e refluxo (130 °C) por 1 h. Após, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente e adicionou-se água destilada (32 mL). A solução obtida foi resfriada a 0 °C, adicionou-se NaNO₂ (2,21 g, 32,00 mmol) e manteve-se sob agitação magnética durante 15 min. Em seguida, adicionou-se NaN₃ em porções (4 x 0,78 g, 48,00 mmol), sob agitação magnética e a 0 °C durante 20 min. Obteve-se um precipitado marrom que foi filtrado sob vácuo, sendo lavado com água destilada durante a filtração, e secado sob vácuo durante 2 h. Obteve-se a azido-cumarina **125** (0,62 g, 3,05 mmol, 19% de rendimento) como um sólido marrom.

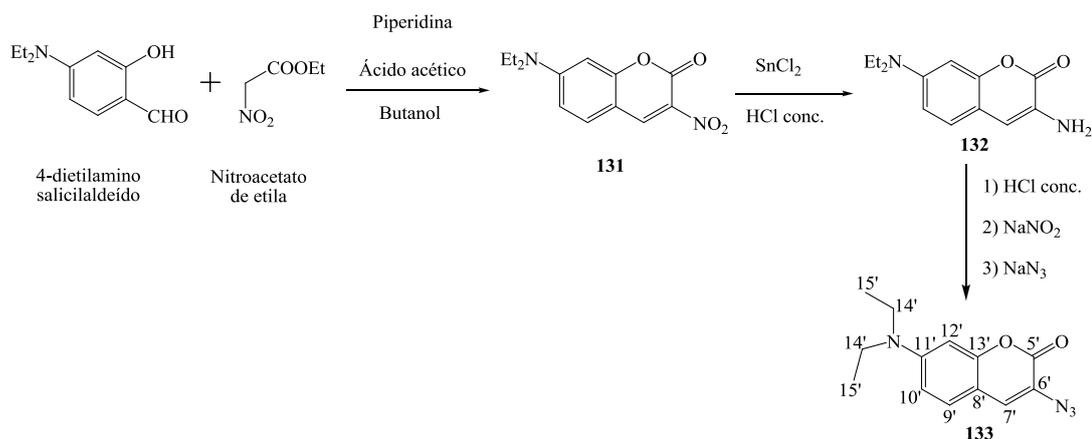
F.M.: C₉H₅N₃O₃

M.M.: 203,15 g.mol⁻¹

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO), δ (ppm) (**Figura 92**, p. 204): 6,76 (d, $J_{12',10'}=2,4$ Hz, 1H, H-12'); 6,81 (dd, $J_{10',9'}=8,6$ Hz, $J_{10',12'}=2,2$ Hz, 1H, H-10'); 7,48 (d, $J_{9',10'}=8,4$ Hz, 1H, H-9'); 7,59 (s, 1H, H-7'); 10,55 (s, 1H, OH).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, DMSO), δ (ppm) (**Figura 93**, p. 204): 101,9 (C-12'); 111,2 (C-10'); 113,7 (C-8'); 121,0 (C-6'); 127,8 (C-9'); 129,0 (C-7'); 152,7 (C-5'); 157,2 (C-13'); 160,2 (C-11').

5.2.6.2 – Síntese da 3-azido-7-dietilaminocumarina **133**³³



Uma mistura de 4-dietilamino salicilaldeído 98% (1,43 g, 7,25 mmol), nitroacetato de etila 98% (0,80 mL g, 7,06 mmol), piperidina (0,1 mL, 1,01 mmol), ácido acético (0,2 mL, 3,49 mmol) e peneira molecular 4 Å (0,10 g) em *n*-butanol (20 mL) foi mantida sob agitação magnética e refluxo durante 25 h. Em seguida, a mistura reagente foi resfriada até à temperatura ambiente e obteve-se um precipitado laranja que foi filtrado sob vácuo. Esse precipitado foi dissolvido em DMF anidro (15 mL) a 80 °C e a mistura obtida foi filtrada para retirada da peneira molecular 4 Å. Ao filtrado, adicionou-se uma mistura de água destilada fria e gelo picado (~ 100 mL) e o produto **131** precipitou como um sólido laranja (1,05 g, 4,00 mmol, 55% de rendimento). Esse foi filtrado sob vácuo.

A uma suspensão de SnCl_2 anidro 98% (5,42 g, 28,00 mmol) em HCl conc. (20 mL), adicionou-se o produto **131** em porções (4 x 0,25 g, 3,81 mmol), sob agitação magnética e à temperatura ambiente, durante 30 min. A mistura reagente foi mantida sob as condições descritas anteriormente por 4 h. Em seguida, essa mistura foi vertida sobre gelo picado (~100 g) e adicionou-se solução aquosa de NaOH 5 M (70 mL) até obter-se um valor de pH entre 9 e 10. A suspensão obtida foi extraída com Et_2O (3 x 100 mL), as fases orgânicas reunidas foram lavadas com água destilada (200 mL), secadas sobre MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob

pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelo que foi triturado com cicloexano, fornecendo o produto **132** como um sólido amarelo (0,36 g, 1,55 mmol, 41% de rendimento).

O produto **132** (0,36 g, 1,55 mmol) foi dissolvido lentamente em HCl 17,2% (14,4 mL) à temperatura ambiente. À solução obtida, resfriada a 0 °C, adicionou-se NaNO₂ (0,11 g, 1,59 mmol) e manteve-se sob agitação magnética durante 1 h. Em seguida, à temperatura ambiente, adicionou-se 18 mL de solução aquosa de NaOAc (6,03 g, 73,5 mmol) para obter-se um valor de pH=14. Então, a mistura reagente foi novamente resfriada a 0 °C e adicionou-se NaN₃ em porções (4 x 0,053 g, 3,26 mmol) sob agitação magnética. A mistura reagente foi mantida a 0 °C e agitação magnética durante 23 h. Obteve-se um precipitado amarelo que foi filtrado sob vácuo, sendo lavado com água destilada durante a filtração, e secado sob vácuo. A azido-cumarina **133** (0,17 g, 3,05 mmol, 42% de rendimento) foi obtida como um sólido amarelo.

F.M.: C₁₃H₁₄N₄O₂

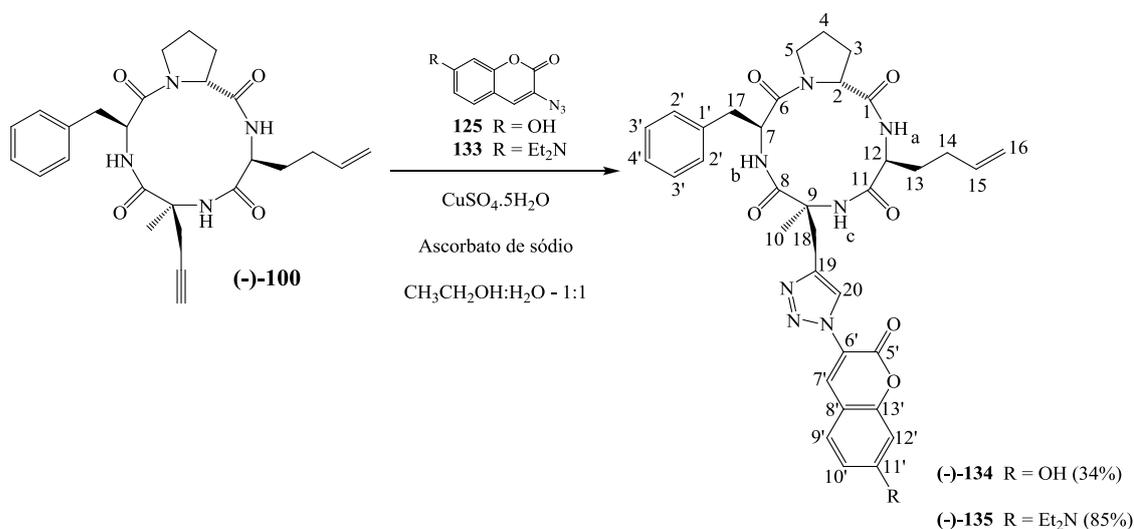
M.M.: 258,28 g.mol⁻¹

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 94**, p. 205): 1,21 (t, $J_{15',14'}=7,0$ Hz, 6H, -CH₂CH₃); 3,41 (q, $J_{14',15'}=7,1$ Hz, 4H, -CH₂CH₃); 6,52 (d, $J_{12',10'}=2,0$ Hz, 1H, H-12'); 6,60 (dd, $J_{10',9'}=8,8$ Hz, $J_{10',12'}=2,4$ Hz, 1H, H-10'); 7,10 (s, 1H, H-7'); 7,19 (d, $J_{9',10'}=8,8$ Hz, 1H, H-9').

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 95**, p. 205): 12,4 (C-15'); 44,9 (C-14'); 97,6 (C-12'); 108,3 (C-8'); 109,7 (C-10'); 119,8 (C-6'); 127,5 (C-9'); 128,1 (C-7'); 149,6 (C-11'); 154,1 (C-5'); 158,3 (C-13').

5.2.7 – Preparação de derivados do ciclotetrapeptídeo (-)-100

5.2.7.1 – Síntese do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecáhidropirrólo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-134] e do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-3-(but-3-enil)-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metildecáhidropirrólo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona [(-)-135]



A uma solução do ciclotetrapeptídeo (-)-100 em CH₃CH₂OH (4 mL) adicionaram-se a azido-coumarina (125 ou 133), CuSO₄·5H₂O dissolvido em 2 mL de água destilada e ascorbato de sódio dissolvido em 2 mL de água destilada. Essa mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24-48 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: cicloexano/ AcOEt 30/70). Então, adicionaram-se 10 mL de CH₂Cl₂ e 10 mL de água destilada à mistura reagente e procedeu-se à extração. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO₄ anidro, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia em coluna de sílica (eluente: cicloexano/AcOEt 50/50, 30/70, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto desejado [(-)-134 ou (-)-135].

Seguindo a metodologia descrita anteriormente, foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes e obteve-se as seguintes quantidades de produtos:

Ciclotetrapeptídeo (-)- 100	Azido-cumarina	CuSO ₄ .5H ₂ O	Ascorbato de sódio	Produto obtido
0,07 g (0,15 mmol)	125 (0,061 g, 0,30 mmol)	0,003 g (0,014 mmol)	0,010 g (0,048 mmol)	(-)-134 (0,034 g, 0,05 mmol, 34% de rendimento). Obtido como um filme amarelo.
0,05 g (0,11 mmol)	133 (0,057 g, 0,22 mmol)	0,003 g (0,014 mmol)	0,007 g (0,035 mmol)	(-)-135 (0,069 g, 0,09 mmol, 85% de rendimento). Obtido como um filme verde.

(-)-134

F.M.: C₃₅H₃₇N₇O₇

M.M.: 667,71 g.mol⁻¹

R_f = 0,51 (AcOEt); [α]_D²⁰ = -116,5 (c = 1,0; CHCl₃)

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3290 (ν O-H fenol e ν N-H amida); 2927 (ν C-H alcano); 1728 (ν C=O lactona); 1681, 1660 (ν C=O amida); 1613 (ν -N=N); 1516 (δ N-H amida); 1422 (ν C-N amida); 1313 (δ_s CH₃); 1234 (ν C-O fenol); 1224 (ν C-O lactona); 912 (δ C-H vinila); 730 (δ C-H anel aromático).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 96**, p. 206): 1,46 (s, 3H, H-10); 1,75-1,82 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,94-2,03 (m, 1H, H-13b); 2,06-2,11 (m, 2H, H-14); 2,13-2,23 (m, 1H, H-4b); 2,31-2,35 (m, 1H, H-3b); 3,13 (dd, $J_{17a,17b}=13,4$ Hz, $J_{17a,7}=5,4$ Hz, 1H, H-17a); 3,21-3,27 (m, 1H, H-5a); 3,32-3,38 (m, 1H, H-17b); 3,70-3,80 (m, 2H, H-5b; H-18a); 3,89 (d, $J_{18b,18a}=14,4$ Hz, 1H, H-18b); 4,25-4,32 (m, 1H, H-12); 4,71-4,73 (m, 1H, H-2); 4,96-5,01 (m, 2H, H-16); 5,18-5,25 (m, 1H, H-7); 5,76 (dtd, $J_{15,16trans}=17,0$ Hz, $J_{15,16cis}=10,4$ Hz, $J_{15,14}=6,6$ Hz, 1H, H-15); 6,22 (s, 1H, NHc); 6,74 (dd, $J_{10',9'}=8,6$ Hz, $J_{10',12'}=1,7$ Hz, 1H, H-10'); 6,88 (d, $J_{12',10'}=1,7$ Hz, 1H, H-12'); 7,14 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,27-7,30 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,41 (d, $J_{9',10'}=8,4$ Hz, 1H, H-9'); 8,01 (d, $J_{NHb,7}=10,0$ Hz, 1H, NHb); 8,31 (s, 1H, H-20); 8,34 (s, 1H, H-7').

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 97**, p. 206): 23,3 (C-10); 24,7; 24,9; 27,9; 29,5 (C-3; C-4; C-13; C-14); 31,4 (C-18); 35,8 (C-17); 46,9 (C-5); 53,9 (C-7 OU C-12); 54,2 (C-7 OU C-12); 57,9 (C-2); 62,1 (C-9); 103,2 (C-12'); 110,8 (C-8'); 114,5 (C-10'); 115,9 (C-16); 119,4 (C-6'); 123,9 (C-7'); 126,9; 128,7; 129,1 (C-2'; C-3'; C-4'); 130,3 (C-9'); 133,5 (C-20); 136,7 (C-1'); 136,8 (C-15); 141,8 (C-19); 154,6 (C-11' OU C-13'); 155,8 (C-11' OU C-13'); 161,6 (C-5'); 171,8; 172,6; 174,8; 175,4 (C-1; C-6; C-8; C-11).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 668,2827; obtido (M+H)⁺ 668,2828.

(-)-135

F.M.: C₃₉H₄₆N₈O₆

M.M.: 722,83 g.mol⁻¹

Rf = 0,55 (AcOEt); [α]_D²⁰ = -58,8 (c = 1,0; CHCl₃)

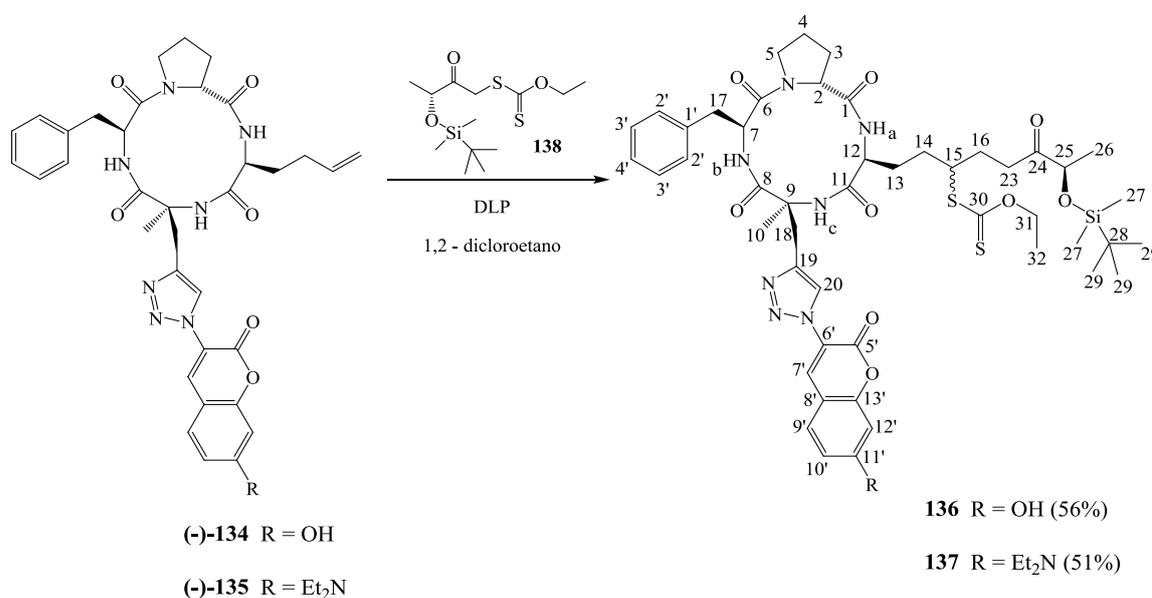
IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3290 (v N-H amida); 2972, 2928 (v C-H alcano); 1722 (v C=O lactona); 1681 (v C=O amida); 1622 (δ N-H amida); 1604 (v -N=N); 1431 (v C-N amida); 1354 (δ_s CH₃); 1245 (v C-N amina); 1133 (v C-O lactona); 918 (δ C-H vinila); 665 (δ C=C anel aromático).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 98**, p. 207): 1,24 (t, $J_{22,21}=7,0$ Hz, 6H, H-22); 1,41 (s, 3H, H-10); 1,72-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,95-2,02 (m, 1H, H-13b); 2,04-2,11 (m, 2H, H-14); 2,16-2,21 (m, 1H, H-4b); 2,30-2,35 (m, 1H, H-3b); 3,05 (dd, $J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,21-3,33 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,43-3,49 (m, 5H, H-18a; H-21); 3,82-3,88 (m, 1H, H-5b); 3,95 (d, $J_{18b,18a}=14,4$ Hz, 1H, H-18b); 4,22-4,29 (m, 1H, H-12); 4,69-4,70 (m, 1H, H-2); 4,96-5,00 (m, 2H, H-16); 5,20-5,26 (m, 1H, H-7); 5,78 (dtd, $J_{15,16trans}=17,0$ Hz, $J_{15,16cis}=10,4$ Hz, $J_{15,14}=6,4$ Hz, 1H, H-15); 6,02 (s, 1H, NHc); 6,56 (d, $J_{12',10'}=2,2$ Hz, 1H, H-12'); 6,68 (dd, $J_{10',9'}=8,8$ Hz, $J_{10',12'}=2,2$ Hz, 1H, H-10'); 7,14 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,26-7,28 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,40 (d, $J_{9',10'}=9,2$ Hz, 1H, H-9'); 7,73 (d, $J_{NHb,7}=10,0$ Hz, 1H, NHb); 8,23 (s, 1H, H-7'); 8,31 (s, 1H, H-20).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 99**, p. 207): 12,4 (C-22); 23,1 (C-10); 24,7; 24,9; 27,9; 29,5 (C-3; C-4; C-13; C-14); 31,4 (C-18); 35,9 (C-17); 45,0 (C-21); 46,9 (C-5); 53,6 (C-7 OU C-12); 53,8 (C-7 OU C-12); 57,8 (C-2); 61,9 (C-9); 97,1 (C-12'); 107,1 (C-8'); 110,0 (C-10'); 115,7 (C-16); 117,0 (C-6'); 123,9 (C-7'); 126,7; 128,6; 129,1 (C-2'; C-3'; C-4'); 129,9 (C-9'); 134,6 (C-20); 137,0 (C-1'; C-15); 141,8 (C-19); 151,4 (C-11'); 155,8 (C-13'); 156,7 (C-5'); 171,8; 172,8; 174,5; 174,7 (C-1; C-6; C-8; C-11).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 723,3613; obtido (M+H)⁺ 723,3617.

5.2.7.2 – Síntese do *S*-((7*R*)-1-((3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-hidroxi-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxotetradecahidropirrolo [1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-6-oxo-octan-3-il) *O*-etil carbonoditioato (136) e do *S*-((7*R*)-1-((3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-metil-1,4,7,10-tetraoxo tetradecahidropirrolo[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecin-3-il)-7-((*tert*-butildimetil silil)oxi)-6-oxo-octan-3-il) *O*-etil carbonoditioato (137)



Uma solução do ciclotetrapeptídeo [(**-**)-**134** ou (**-**)-**135**] e do xantato **138** em 1,2-dicloroetano foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e refluxo (165 °C) durante 30 min. Em seguida, adicionou-se uma solução de DLP em 1,2-dicloroetano (1 porção – 0,11 eq) e o sistema foi mantido sob as condições descritas anteriormente por 2 h. Então, a solução de DLP (4-9 porções – 0,44-0,99 eq) em 1,2-dicloroetano (1,5 mL) foi adicionada, constante e lentamente (0,13 mL/h), à mistura reagente durante 12 h por meio de uma bomba de infusão. Após confirmado o término da reação por CCD (eluente: ciclohexano/ AcOEt 30/70), o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica. A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o ciclotetrapeptídeo desejado (**136** ou **137**).

Seguindo a metodologia descrita anteriormente, foram utilizadas as seguintes quantidades de reagentes e foram obtidas as seguintes quantidades de produtos:

Ciclotetrapeptídeo	Xantato 138	1,2- dicloroetano	DLP	Cromatografia	Produto obtido
(-)- 134 (0,030 g, 0,045 mmol)	0,037 g (0,115 mmol)	0,3 mL	0,002 g (0,005 mmol) + 9 x 0,002 g (0,045 mmol)	CCS: eluente – cicloexano/ AcOEt 60/40, 50/50, 40/60, 30/70, 20/80.	136 (0,025 g, 0,025 mmol, 56% de rendimento). Obtido como um filme amarelo.
(-)- 135 (0,065 g, 0,09 mmol)	0,069 g (0,21 mmol)	0,3 mL	0,005 g (0,010 mmol) + 7 x 0,004 g (0,07 mmol)	CCS: eluente – cicloexano/ AcOEt 70/30, 60/40, 50/50, 40/60, 30/70.	137 (0,048 g, 0,046 mmol, 51% de rendimento). Obtido como um filme verde.

136 (* no RMN de ^1H há sinais duplicados por se tratar de uma mistura diastereoisomérica.)

F.M.: $\text{C}_{48}\text{H}_{63}\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Si}$

M.M.: $990,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,61 (AcOEt)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 100**, p. 208): 0,06-0,07 (m, 6H, H-27); 0,90 (s, 9H, 3 x CH_3 *t*-butila); 1,25-1,27 (m, 3H, H-26); 1,38-1,43 (m, 3H, H-32); 1,46 (s, 3H, H-10); 1,64-1,88 (m, 7H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16); 2,04-2,18 (m, 2H, H-4b, H-13b); 2,32-2,37 (m, 1H, H-3b); 2,73-2,85 (m, 2H, H-23); 3,13 (dd, $J_{17a,17b}=13,2 \text{ Hz}$, $J_{17a,7}=5,4 \text{ Hz}$, 1H, H-17a); 3,20-3,26 (m, 1H, H-5a); 3,33-3,39 (m, 1H, H-17b); 3,63-3,67 (m, 1H, H-18a); 3,73-3,78 (m, 2H, H-5b; H-15); 3,99 (m, 1H, H-18b); 4,13 (q, $J_{25,26}=6,7 \text{ Hz}$, 1H, H-25); 4,27-4,36 (m, 1H, H-12); 4,56-4,65 (m, 2H, H-31); 4,69-4,73 (m, 1H, H-2); 5,17-5,24 (m, 1H, H-7); 6,22 (2 s*, 1H, NHc); 6,69-6,72 (m, 1H, H-10'); 6,84-6,85 (m, 1H, H-12'); 7,14 (2 d*, $J_{\text{NHa},12}=10,2 \text{ Hz}$, 1H, NHa); 7,17-7,30 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,41 (2 d* $J_{9',10'}=8,6 \text{ Hz}$, 1H, H-9'); 8,00 (d, $J_{\text{NHb},7}=10,0 \text{ Hz}$, 1H, NHb); 8,30 (2 s*, 1H, H-20); 8,33 (2 s*, 1H, H-7').

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 101**, p. 208): -5,1 (C-27); -4,7 (C-27); 13,8 (C-32); 18,0 (C-28); 20,8 (C-26); 23,3 (C-10); 24,6; 24,9; 27,3; 29,7 (C-3; C-4; C-13; C-14); 25,7 (3 x CH_3 *t*-butila); 30,2 (C-16); 31,3 (C-18); 34,3 (C-23); 35,8 (C-17); 46,9 (C-5); 50,8 (C-15); 54,2 (C-7 OU C-12); 54,4 (C-7 OU C-12); 57,9 (C-2); 62,2 (C-9); 70,0 (C-31); 74,7 (C-25); 103,1 (C-12'); 110,8 (C-8'); 114,4 (C-10'); 119,3 (C-6'); 123,8 (C-7'); 126,8; 128,7; 129,1 (C-2'; C-3'; C-4'); 130,3 (C-9'); 133,4 (C-20); 136,8 (C-1'); 141,7 (C-19); 154,6 (C-11' OU C-13'); 155,8 (C-11' OU C-13'); 161,7 (C-5'); 171,8; 172,6; 174,6; 175,4 (C-1; C-6; C-8; C-11); 213,6 (C-24); 214,2 (C-30).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 990,3920; obtido $(\text{M}+\text{H})^+$ 990,3921.

137 (* no RMN de ^1H há sinais duplicados por se tratar de uma mistura diastereoisomérica.)

F.M.: $\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2\text{Si}$

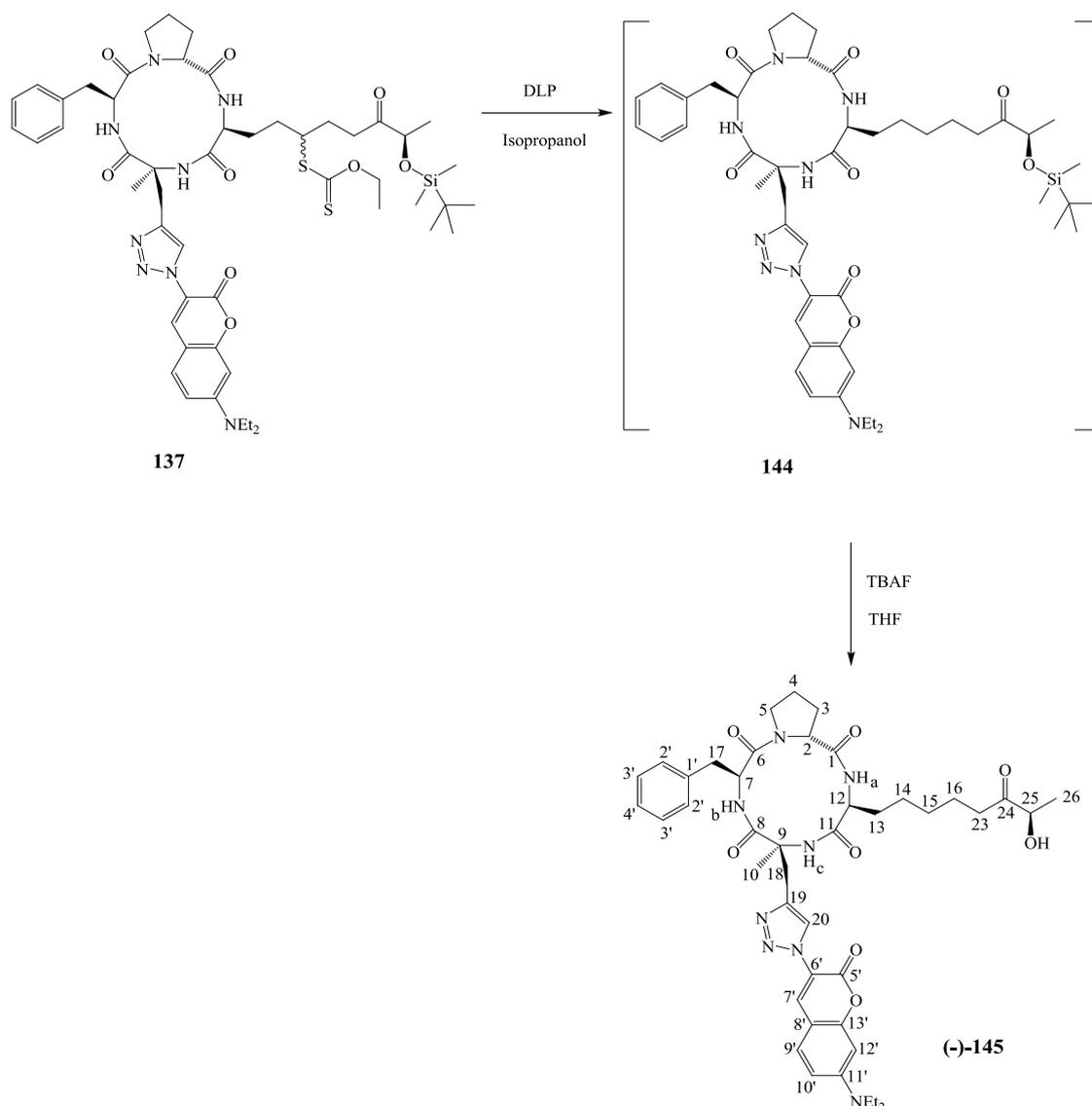
M.M.: $1045,39 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 102**, p. 209): 0,06 (s, 6H, H-27); 0,90 (s, 9H, 3 x CH_3 *t*-butila); 1,23-1,27 (m, 9H, H-22, H-26); 1,37-1,43 (m, 6H, H-10, H-32); 1,71-1,83 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16a); 2,00-2,21 (m, 3H, H-4b, H-13b, H-16b); 2,31-2,34 (m, 1H, H-3b); 2,70-2,84 (m, 2H, H-23); 3,05 (dd, $J_{17a,17b}=13,6 \text{ Hz}$, $J_{17a,7}=6,0 \text{ Hz}$, 1H, H-17a); 3,21-3,34 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,46 (q, $J_{21,22}=7,2 \text{ Hz}$, 4H, H-21); 3,54-3,58 (m, 1H, H-18a); 3,75-3,85 (m, 2H, H-5b, H-15); 3,89 (d, $J_{18b,18a}=14,4 \text{ Hz}$, 1H, H-18b); 4,10-4,15 (m, 1H, H-25); 4,22-4,30 (m, 1H, H-12); 4,56-4,65 (m, 2H, H-31); 4,68-4,70 (m, 1H, H-2); 5,20-5,26 (m, 1H, H-7); 6,02 (2 s*, 1H, NHc); 6,61 (s, 1H, H-12'); 6,73 (d, $J_{10',9'}=8,8 \text{ Hz}$, 1H, H-10'); 7,13-7,19 (m, 1H, NHa); 7,13-7,27 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,44 (d, $J_{9',10'}=8,8 \text{ Hz}$, 1H, H-9'); 7,70 (2 d*, $J_{\text{NHb},7}=10,0 \text{ Hz}$, 1H, NHb); 8,20 (2 s*, 1H, H-7'); 8,33 (s, 1H, H-20).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm) (**Figura 103**, p. 209): -5,1 (C-27); -4,7 (C-27); 12,4 (C-22); 13,8 (C-32); 18,0 (C-28); 20,8 (C-26); 23,1 (C-10); 24,7; 24,9; 26,5; 27,4 (C-3; C-4; C-13; C-14); 25,7 (3 x CH_3 *t*-butila); 31,0 (C-16); 31,3 (C-18); 34,3 (C-23); 35,8 (C-17); 45,2 (C-21); 46,9 (C-5); 50,9 (C-15); 53,6 (C-7 OU C-12); 54,3 (C-7 OU C-12); 57,8 (C-2); 61,9 (C-9); 69,9 (C-31); 74,7 (C-25); 97,5 (C-12'); 107,5 (C-8'); 110,3 (C-10'); 117,3 (C-6'); 123,9 (C-7'); 126,7; 128,6; 129,1 (C-2'; C-3'; C-4'); 129,9 (C-9'); 134,5 (C-20); 137,0 (C-1'); 141,8 (C-19); 151,2 (C-11'); 155,7 (C-13'); 156,7 (C-5'); 171,7; 172,8; 174,3; 174,6 (C-1; C-6; C-8; C-11); 213,1 (C-24); 214,2 (C-30).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado $(\text{M}+\text{H})^+$ 1045,4706; obtido $(\text{M}+\text{H})^+$ 1045,4706.

5.2.7.3 – Síntese do (3*S*,6*S*,9*S*,14*aR*)-9-benzil-6-((1-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-3-((*R*)-7-hidroxi-6-oxooctil)-6-metildecapirroló[1,2-*a*][1,4,7,10]tetra-azaciclododecino-1,4,7,10-tetraona[(-)-145]



À solução do ciclotetrapeptídeo **137** (0,065 g, 0,09 mmol) em isopropanol (5mL) adicionou-se DLP (0,014g, 0,035 mmol). Essa mistura foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e refluxo (165 °C) durante 2 h. Então, adicionou-se mais DLP (0,014g, 0,035 mmol) à mistura reagente e manteve-se as condições descritas anteriormente por 3h. Em seguida, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (eluente: ciclohexano/ AcOEt 70/30, 60/40, 50/50, 40/60, 30/70). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o ciclotetrapeptídeo desejado **144** contendo traços de DLP.

A uma solução do ciclotrapeptídeo **144** em THF anidro (1 mL), a 0 °C, adicionou-se solução de TBAF 1M em THF (0,03 mL, 0,03 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 2 h. O término da reação foi confirmado por CCD (eluente: AcOEt). Então, o solvente da reação foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em AcOEt (5 mL). A solução obtida foi lavada com solução aquosa de NH₄Cl saturada (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com MgSO₄ anidro, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à cromatografia em coluna de sílica (eluente: cicloexano/AcOEt 20/80, 0/100). A eliminação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu o produto desejado (-)-**145** (0,006 g, 0,007 mmol, 12% de rendimento), como um filme verde; $[\alpha]_D^{20} = -63,1$ (c = 0,57; CHCl₃).

F.M.: C₄₃H₅₄N₈O₈

M.M.: 810,94 g.mol⁻¹

IV ($\bar{\nu}$, cm⁻¹): 3305 (ν N-H amida); 2926, 2855 (ν C-H alcano); 1721 (ν C=O lactona); 1682 (ν C=O amida); 1622 (δ N-H amida); 1433 (ν C-N amida); 1354 (δ_s CH₃); 1244 (ν C-N amina); 1132 (ν C-O lactona).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 104**, p. 210): 1,24-1,27 (m, 9H, H-22, H-26); 1,33-1,39 (m, 3H, H-10); 1,63-1,68 (m, 4H, H-15, H-16); 1,73-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,90-1,95 (m, 2H, H-14); 2,16-2,21 (m, 2H, H-4b, H-13b); 2,31-2,34 (m, 1H, H-3b); 2,45- 2,51 (m, 2H, H-23); 3,04 (dd, $J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,22-3,33 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,37 (d, $J_{18a,18b}=14,4$ Hz, 2H, H-18a); 3,47 (q, $J_{21,22}=7,1$ Hz, 4H, H-21); 3,82-3,88 (m, 1H, H-5b); 4,03 (d, $J_{18b,18a}=14,8$ Hz, 1H, H-18b); 4,18-4,28 (m, 2H, H-12, H-25); 4,68-4,70 (m, 1H, H-2); 5,20-5,26 (m, 1H, H-7); 5,98 (s, 1H, NHc); 6,65 (d, $J_{12',10'}=1,8$ Hz, 1H, H-12'); 6,76 (dd, $J_{10',9'}=8,8$ Hz, $J_{10',12'}=1,8$ Hz, 1H, H-10'); 7,12 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H, NHa); 7,17-7,30 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', H-4'); 7,40 (d, $J_{9',10'}=8,8$ Hz, 1H, H-9'); 7,69 (d, $J_{NHb,7}=10,0$ Hz, 1H, NHb); 8,24 (s, 1H, H-7'); 8,35 (s, 1H, H-20).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, CDCl₃), δ (ppm) (**Figura 105**, p. 210): 12,4 (C-22); 19,8 (C-26); 23,0 (C-10); 23,2 ; 24,7; 24,9; 25,1; 28,7; 28,8 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16); 31,4 (C-18); 35,9 (C-23); 37,3 (C-17); 45,2 (C-21); 46,9 (C-5); 53,6 (C-7 OU C-12); 54,3 (C-7 OU C-12); 57,9 (C-2); 61,8 (C-9); 72,6 (C-25); 97,4 (C-12'); 107,3 (C-8'); 110,3 (C-10'); 117,1 (C-6'); 123,9 (C-7'); 126,7; 128,6; 129,1 (C-2'; C-3'; C-4'); 129,9 (C-9'); 134,5 (C-20); 137,0 (C-1'); 141,8 (C-19); 151,3 (C-11'); 155,7 (C-13'); 156,7 (C-5'); 171,8; 172,8; 174,6; 174,7 (C-1; C-6; C-8; C-11); 212,6 (C-24).

EM.: HMRS (ESI+) m/z calculado (M+H)⁺ 811,4137; obtido (M+H)⁺ 811,4134.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ANDREWS, K. T. *et al.* Potent antimalarial activity of histone deacetylase inhibitor analogues, *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 52, p.1454-1461, 2008.
- 2 - AVILA, A. M. *et al.* Trichostatin A increases SMN expression and survival in a mouse model of spinal muscular atrophy. *J. Clin. Invest.*, v. 117, p. 659-671, 2007.
- 3 - BELOKON, Y. N. *et al.* Improved procedures for the synthesis of (S)-2-[N-(N'-benzyl-propyl)amino]benzophenone (BPB) and Ni(II) complexes of Schiff's bases derived from BPB and amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 9, p. 4249-4252, 1998.
- 4 - BOUGDOUR, A. *et al.* *Toxoplasma gondii* gene expression is under the control of regulatory pathways acting through chromatin structure, *Parasite*, v. 15, p. 206-210, 2008.
- 5 - BOUGDOUR, A. *et al.* Drug inhibition of HDAC3 and epigenetic control of differentiation in *Apicomplexa* parasites, *J. Exp. Med.*, v. 206, p. 953–966, 2009.
- 6 - BOUGDOUR, A. *et al.* Chromatin modifications: implications in the regulation of gene expression in *Toxoplasma gondii*. *Cell. Microbiol.*, v. 12, p. 413-423, 2010.
- 7 - BOWERS, A. A. *et al.* Total synthesis and biological mode of action of largazole: A potent Class I histone deacetylase inhibitor. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 130, p. 11219-11222, 2008.
- 8 - BRÄSE, S. *et al.* Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 44, p. 5188–5240, 2005.
- 9 - BHUIYAN, M. P. I. *et al.* Chlamydocin analogs bearing carbonyl group as possible ligand toward zinc atom in histone deacetylases. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 14, p. 3438–3446, 2006.

- 10 - CUEVA, J. P. *et al.* Synthesis and in vitro opioid receptor functional antagonism of methyl-substituted analogues of (3*R*)-7-hydroxy-*N*-[(1*S*)-1-{[(3*R*,4*R*)-4-(3-hydroxyphenyl)-3,4-dimethyl-1-piperidinyl]methyl}-2-methylpropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinoline carboxamide. *J. Med. Chem.*, v. 52, p. 7463–7472, 2009.
- 11- DE GREEF, M.; ZARD, S. Z. Unified, radical-based approach for the synthesis of spiroketals. *Organic Letters*. v.9, p.1773-1776, 2007.
- 12 - DESJARDINS, R. E. *et al.* Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *J. Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 26, p. 372-379, 1979.
- 13 - DO, D. P.; RIZVI, S. A. A. Epigenetic changes in melanoma and the development of epigenetic therapy for melanoma. In: MURPH, M. (Ed.) *Research on melanoma: a glimpse into current directions and future trends*. InTech, 2011. p. 19-34.
- 14 - FIERZ, B.; MUIR, T. W. Chromatin as an expansive canvas for chemical biology. *Nat. Chem. Biol.*, v. 8, p. 417-427, 2012.
- 15 - FURUMAI, R. *et al.* Potent histone deacetylase inhibitors built from trichostatin A and cyclic tetrapeptide antibiotics including trapoxin. *PNAS*, v. 98, p. 87-92, 2001.
- 16 - HSIAO, Y.; HEGEDUS, L. S. Synthesis of Optically Active Imidazolines, Azapenams, Dioxocyclams, and Bis-dioxocyclams. *J. Org. Chem.*, v. 62, p. 3586-3591, 1997.
- 17 - HUNG, K.-Y.; HARRIS, P. W. R.; BRIMBLE, M. A. Synthesis of Methyl *N*-Boc-(2*S*,4*R*)-4-methylpipercolate. *J. Org. Chem.*, v. 75, p. 8728-8731, 2010.
- 18 - JACKSON, R. F. W.; PEREZ-GONZALEZ, M. Synthesis of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)- β -iodoalanine methyl ester: A useful building block in the synthesis of nonnatural α -amino acids via palladium catalyzed cross coupling reactions. *Org. Synt.*, v. 81, p.77-88, 2005.

- 19 - LIARD, A. *et al.* A New synthesis of α -tetralonas, *Tetrahedron Lett.*, v. 38, p.1759-1762, 1997.
- 20 - LIARD, A.; SIRE, B. Q.; ZARD, S. Z. A Pratical Method for the Reductive Cleavage of the Sulfide Bond in Xanthates, *Tetrahedron Lett.*, v. 37, p. 5877-5880, 1996.
- 21 - LIN, H. S. *et al.*, Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors *in vivo* in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.*, v. 150, p. 862-872, 2007.
- 22 - LIU, Y. *et al.* Anticolon cancer activity of largazole, a marine-derived tunable histone deacetylase inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, v. 335, p. 351-361, 2010.
- 23 - MAUBON, D. *et al.* Acitivity of the histone deacetylase inhibitor FR235222 on *Toxoplasma gondii*: inhibition of stage conversion of the parasite cyst form and study of new derivative compounds, *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 54, p. 4843-4850, 2010.
- 24 - MENDITI, K. B. C.; KANG, H. C. O papel das proteínas histonas nas neoplasias hematológicas, *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 53, p. 453-460, 2007.
- 25 - MULLER, H. R.; PRADO, K. B. Epigenética: um novo campo da genética, *RUBS*, v. 1, p. 61-69, 2008.
- 26 - NISHINO, N. *et al.* Cyclic tetrapeptides bearing a sulfhydryl group potently inhibit histone deacetylases. *Org. Lett.*, v. 5, p. 5079-5082, 2003.
- 27 - PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. *Purification of laboratory chemicals*. 4th ed. Oxford: Boston: Butterwoth Heinemann, 1996, 529p.

- 28 - RODRIQUEZ, M. *et al.* Total synthesis, NMR solution structure, and binding model of the potent histone deacetylase inhibitor FR235222. *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 45, p. 423-427, 2006.
- 29 - RUVINSKY, J. Behavioral Epigenetics. *NYAS*, 2011.
- 30 - SAKSOUK, N. *et al.* Histone-modifying complexes regulate gene expression pertinent to the differentiation of the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. *Mol. Cell. Biol.*, v. 25, p. 10301-10314, 2005.
- 31 - SHIMASAKI, Y. *et al.* Synthesis of (S)-gizzerosine, a potent inducer of gizzard erosion in chicks. *Tetrahedron*, v. 62, p. 9628-9634, 2006.
- 32 - SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 7 ed., Rio de Janeiro: LTC, 2007, 488p.
- 33 - SIVAKUMAR, K. *et al.* A fluorogenic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 3-azidocoumarins and acetylenes. *Org. Lett.*, v. 6, p. 4603-4606, 2004.
- 34 - SRIWILAIJAROEN, N. *et al.* Inhibition of *Plasmodium falciparum* proliferation in vitro by double-stranded RNA directed against malaria histone deacetylase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 381, p.144-147, 2009.
- 35 - SULLIVAN, W. J.; HAKIMI, M.-A. Histone mediated gene activation in *Toxoplasma gondii*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, v. 148, p. 109-116, 2006.

- 36 - TAORI, K.; PAUL, V. J.; LUESCH, H., Structure and activity of largazole, a potent antiproliferative agent from the Floridian marine cyanobacterium *Symploca sp.* *J. Am. Chem. Soc.*, v. 130, p. 1806-1807, 2008.
- 37 - TRAORE, M. Synthèses et évaluations de nouveaux composés antipaludiques et antitoxoplasmoses. 2012. 203 f. Thèse (Doctorat Chimie-Biologie) – Département de Pharmacochimie Moléculaire, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2012.
- 38 - TROST, B. M.; RUDD, M. T. Chemoselectivity of the ruthenium-catalyzed hydrative diyne cyclization: total synthesis of (+)-cylindricine C, D, and E. *Org. Lett.*, v. 5, p. 4599-4602, 2003.
- 39 - VICKERS, C. J. *et al.* Discovery of HDAC inhibitors that lack an active site Zn²⁺-binding functional group. *ACS Med. Chem. Lett.*, v. 3, p. 505-508, 2012.
- 40 - XIE, W. *et al.* Total synthesis of cyclic tetrapeptide FR235222, a potent immunosuppressant that inhibits mammalian histone deacetylases, *Org. Lett.*, v. 7, p. 2775-2777, 2005.
- 41 - YING, Y. *et al.* Synthesis and activity of largazole analogues with linker and macrocycle modification. *Org. Lett.*, v. 10, p. 4021-4024, 2008.

7 - ANEXOS

7.1 – CAPÍTULO I

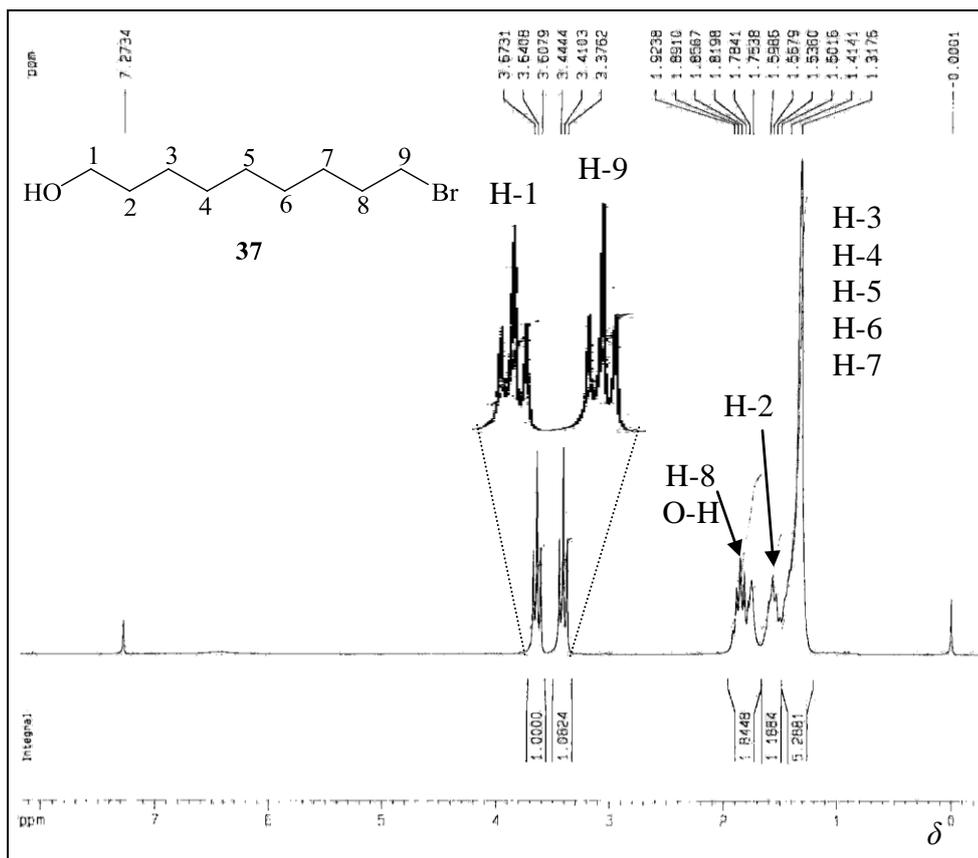


Figura 20 – Espectro de RMN de ¹H do composto 37 (200 MHz, CDCl₃).

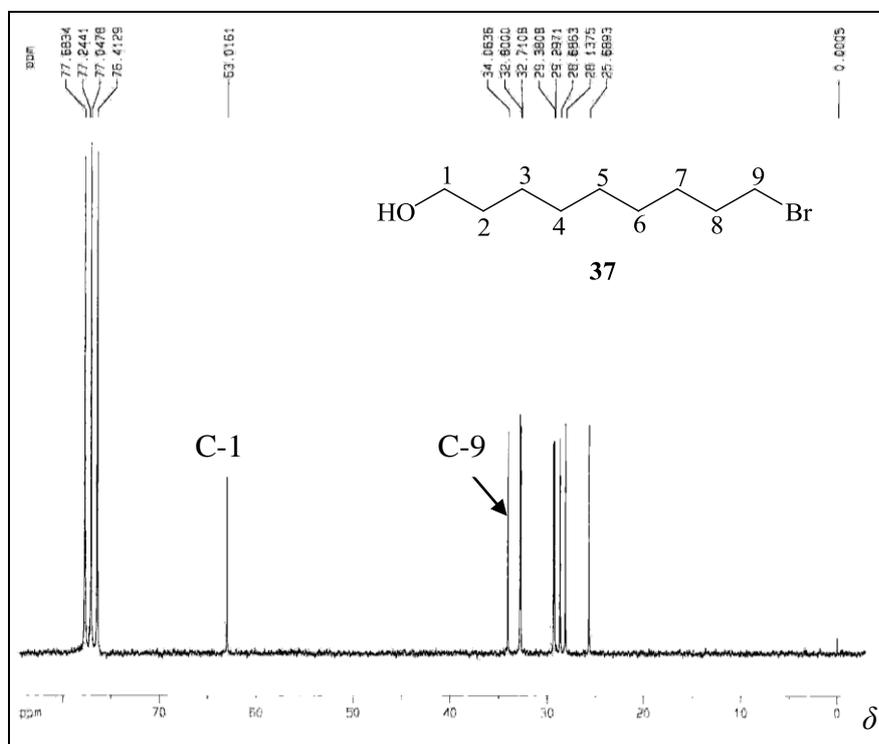


Figura 21 – Espectro de RMN de ¹³C do composto 37 (50,32 MHz, CDCl₃).

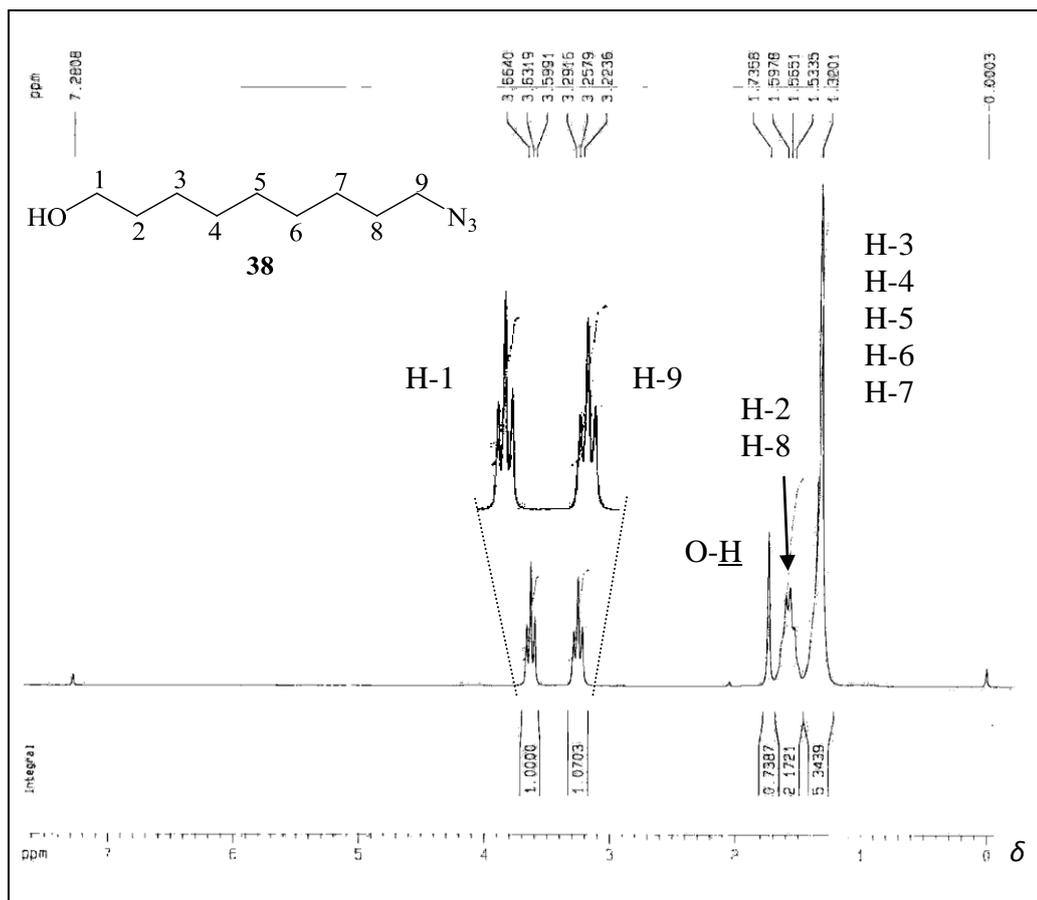


Figura 22 – Espectro de RMN de ¹H do composto **38** (200 MHz, CDCl₃).

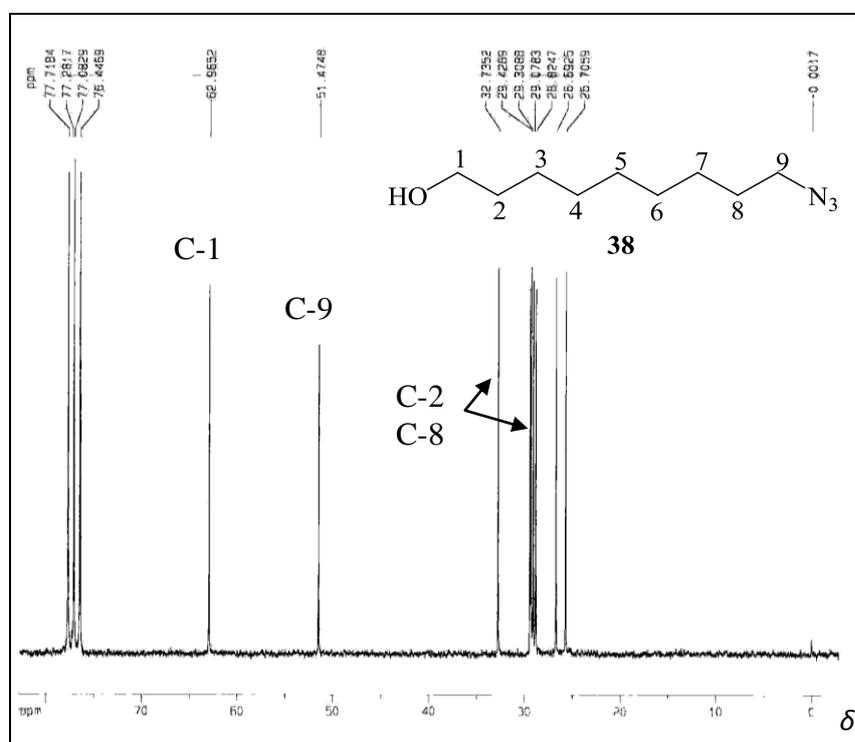


Figura 23 – Espectro de RMN de ¹³C do composto **38** (50,32 MHz, CDCl₃).

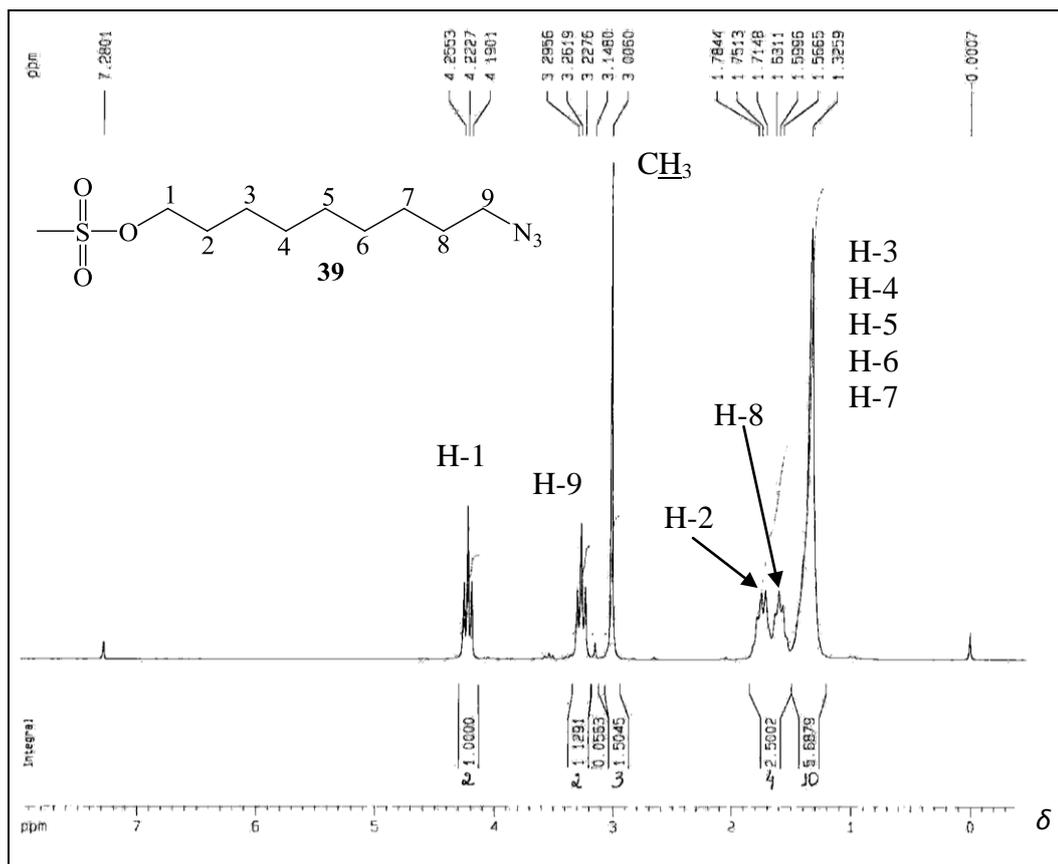


Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H do composto **39** (200 MHz, CDCl_3).

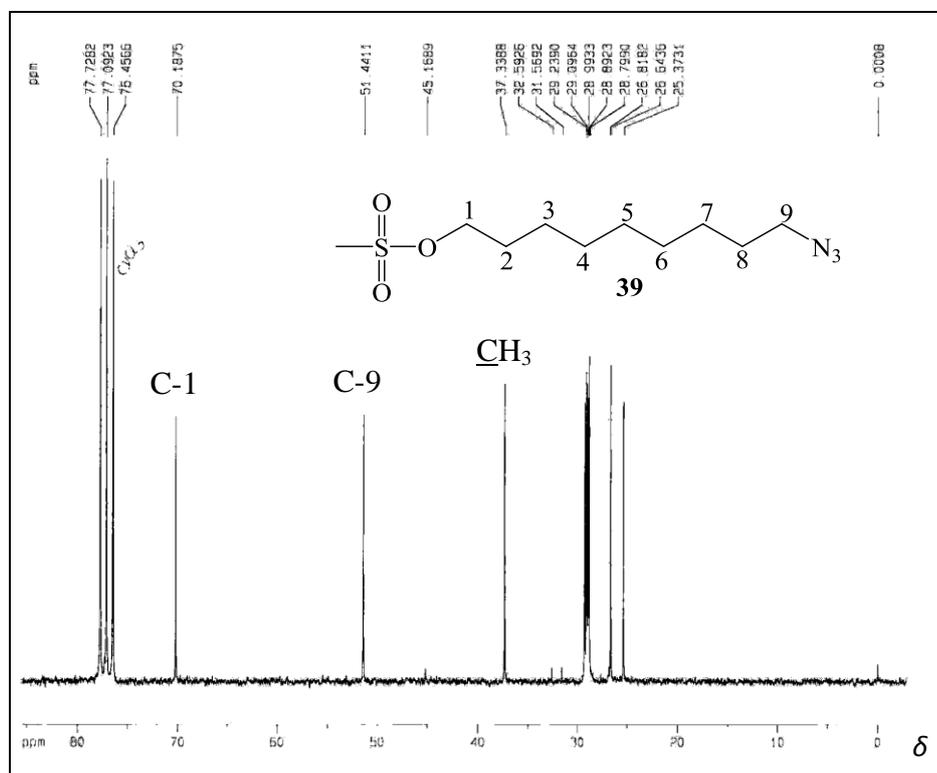


Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **39** (50,32 MHz, CDCl_3).

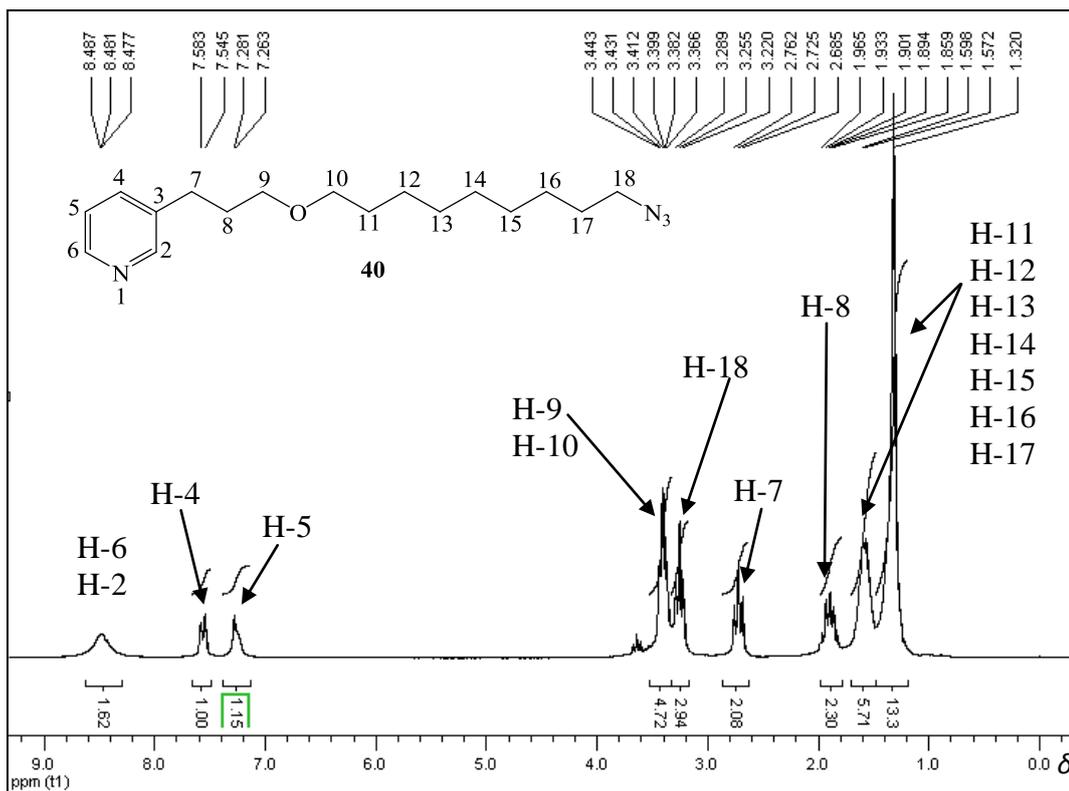


Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H do composto 40 (200 MHz, CDCl_3).

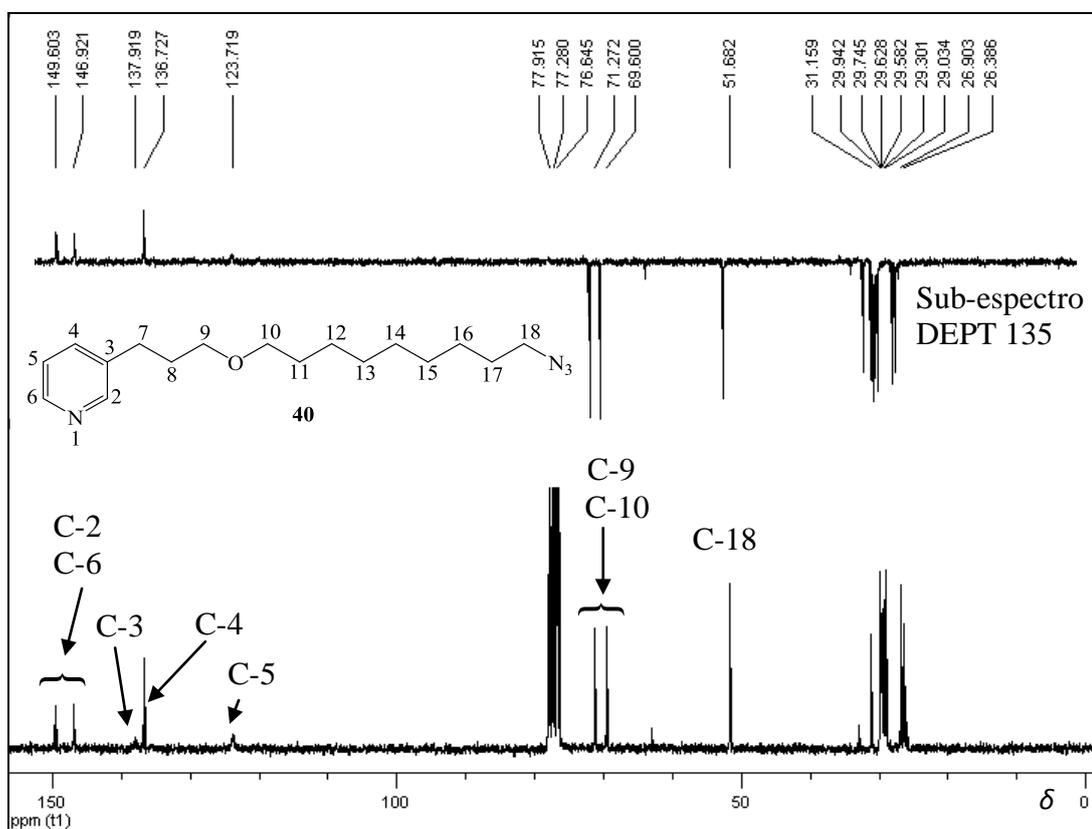


Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 40 (50,32 MHz, CDCl_3).

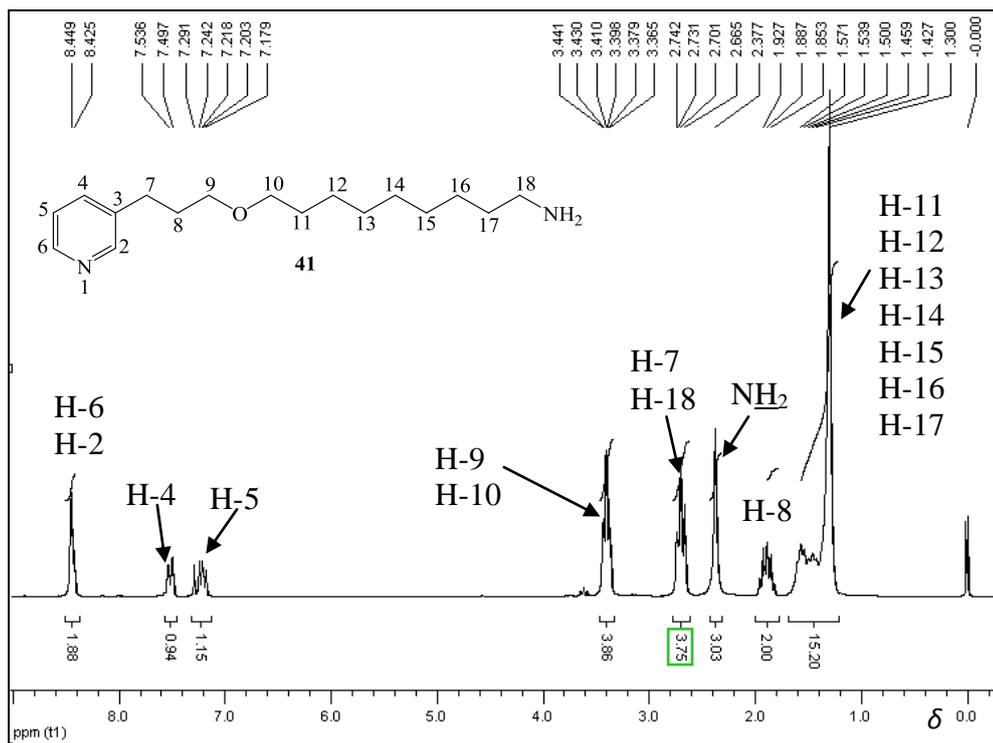


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H do composto **41** (200 MHz, CDCl_3).

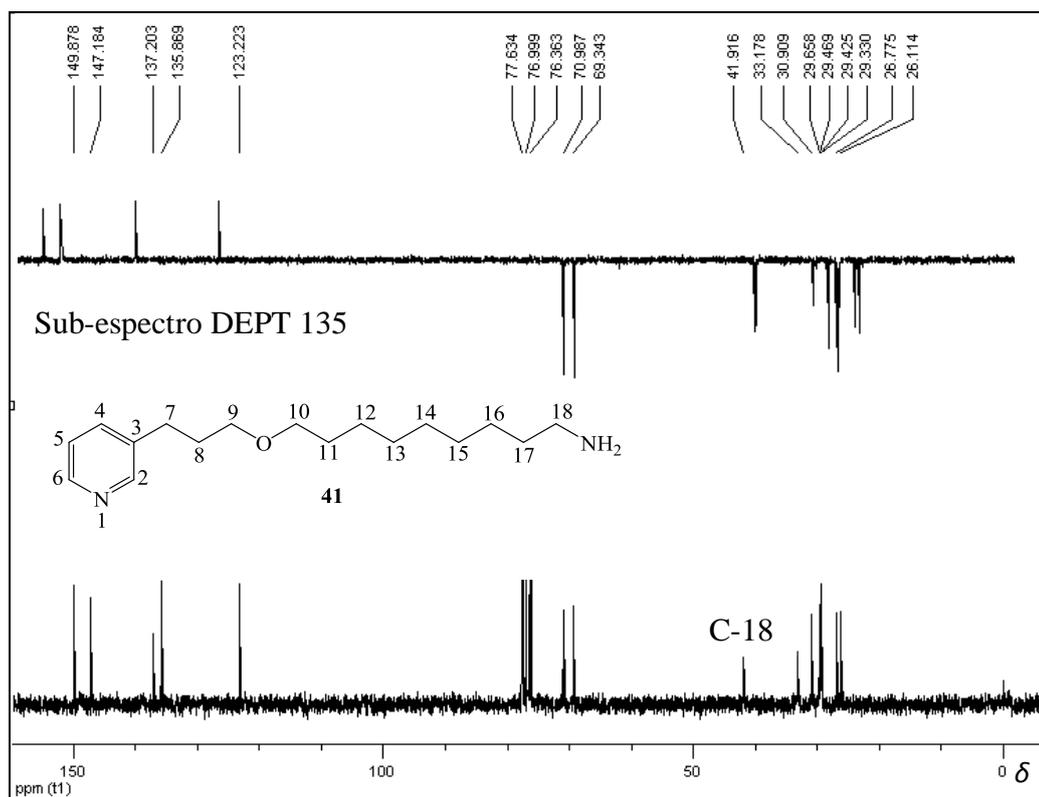


Figura 29 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **41** (50,32 MHz, CDCl_3).

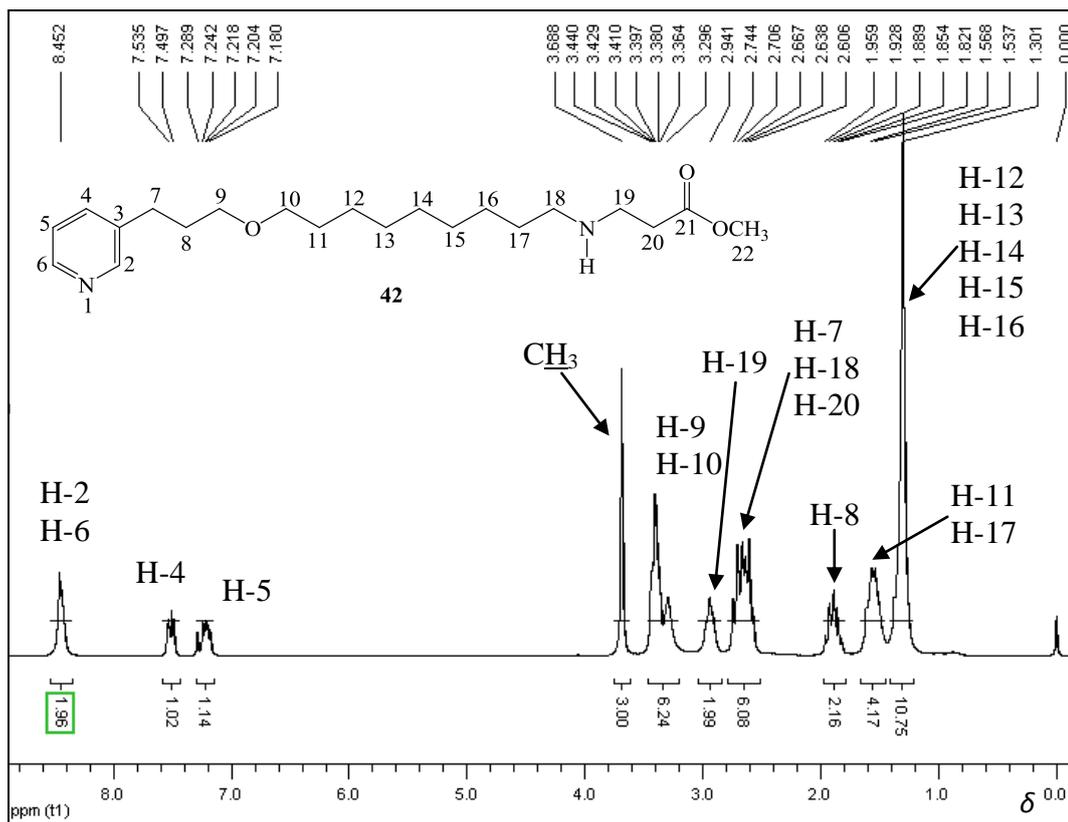


Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H do composto 42 (200 MHz, CDCl_3).

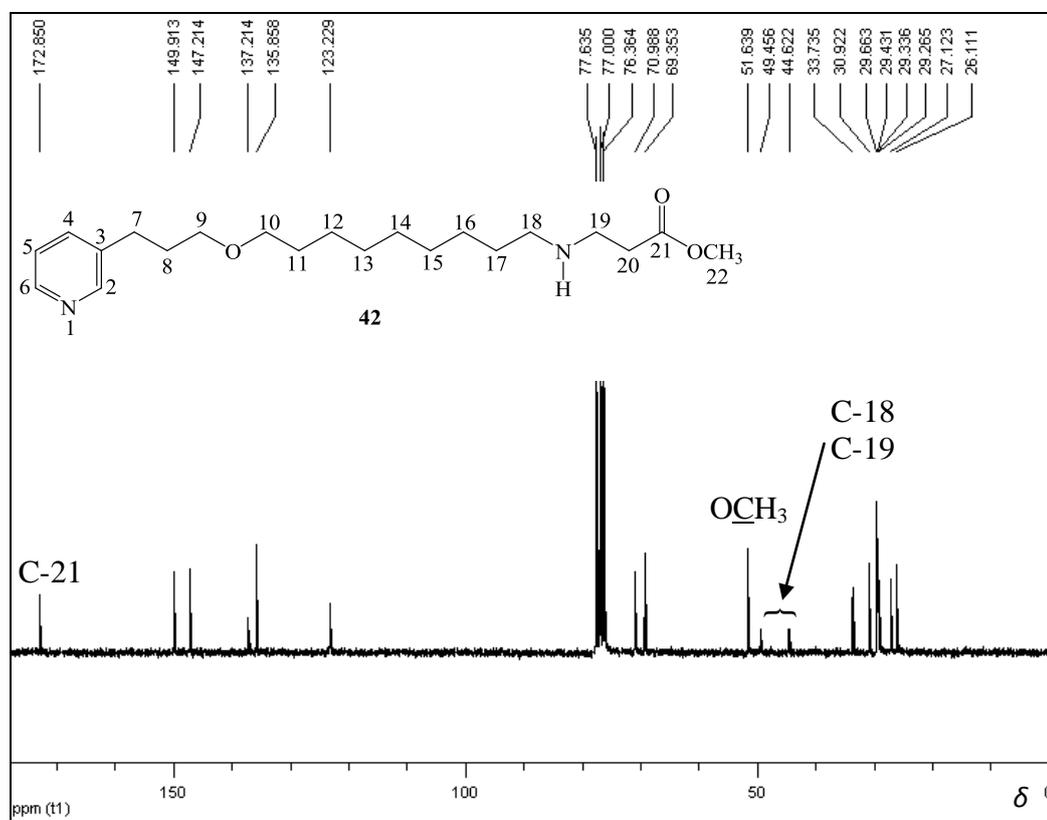


Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 42 (50,32 MHz, CDCl_3).

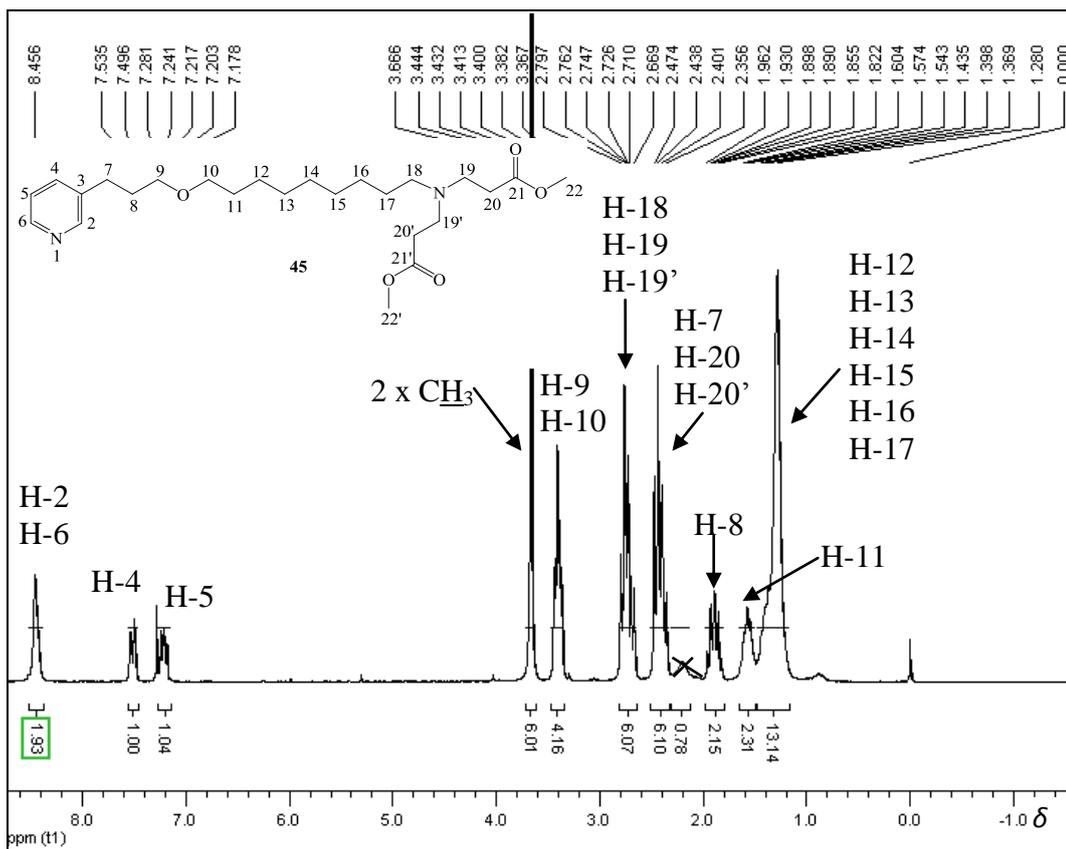


Figura 32 – Espectro de RMN de ¹H do composto **45** (200 MHz, CDCl₃).

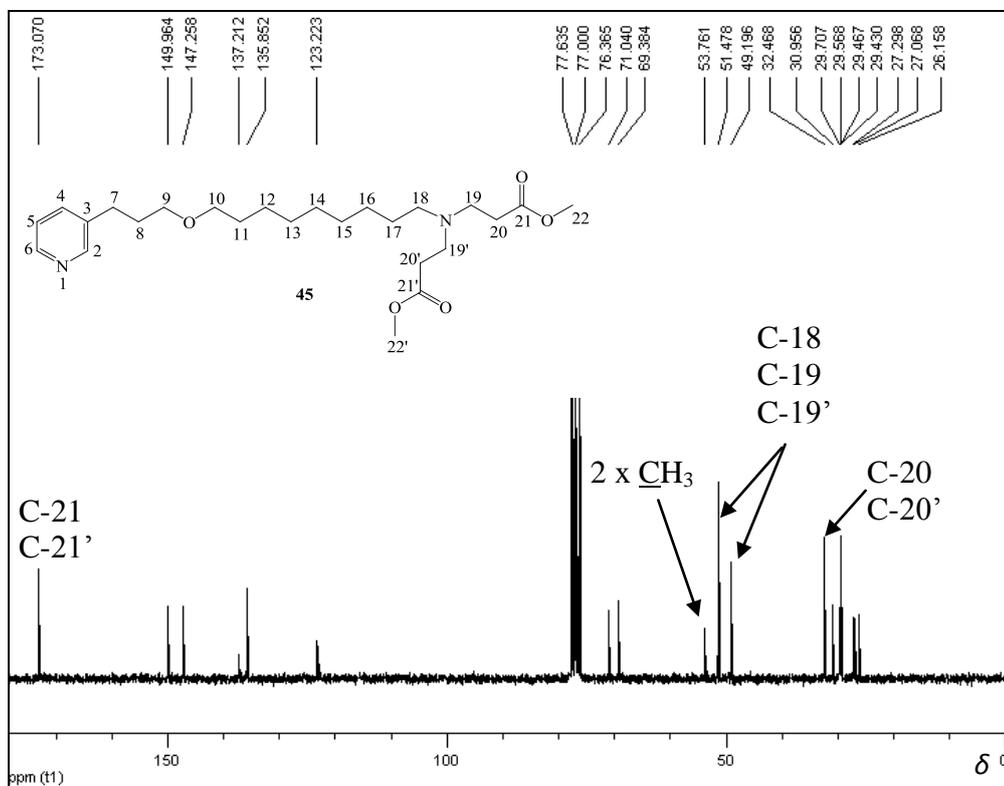


Figura 33 – Espectro de RMN de ¹³C do composto **45** (50,32 MHz, CDCl₃).

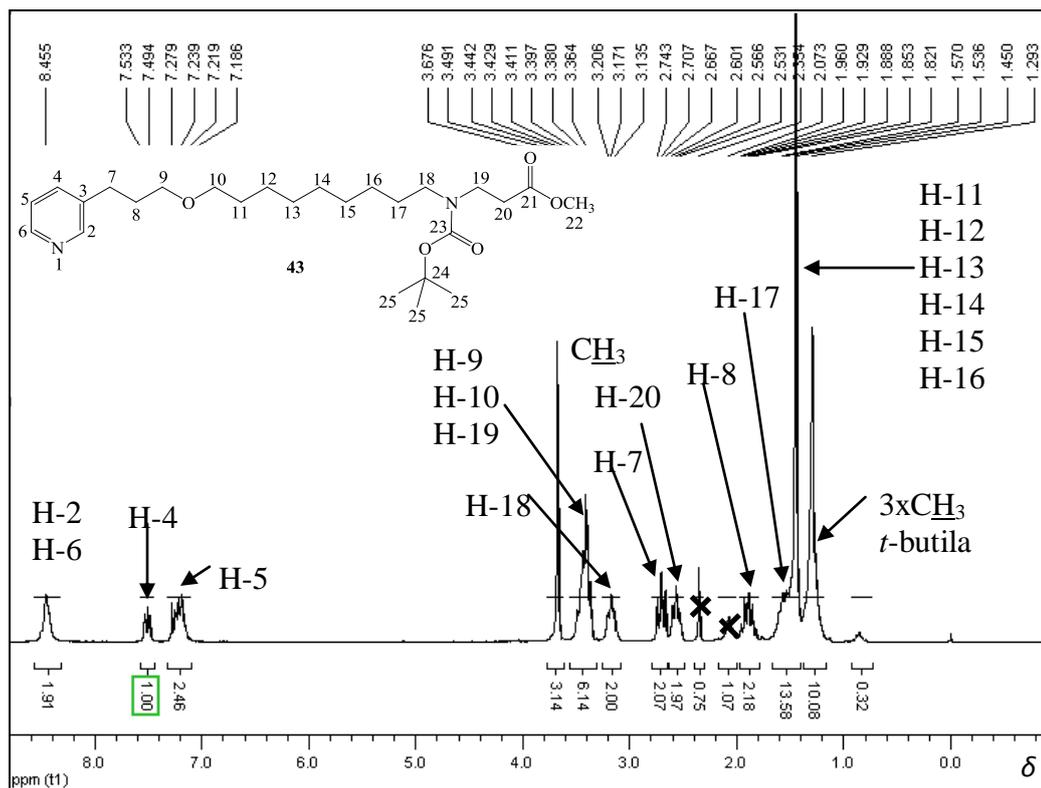


Figura 34 – Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (200 MHz, CDCl_3).

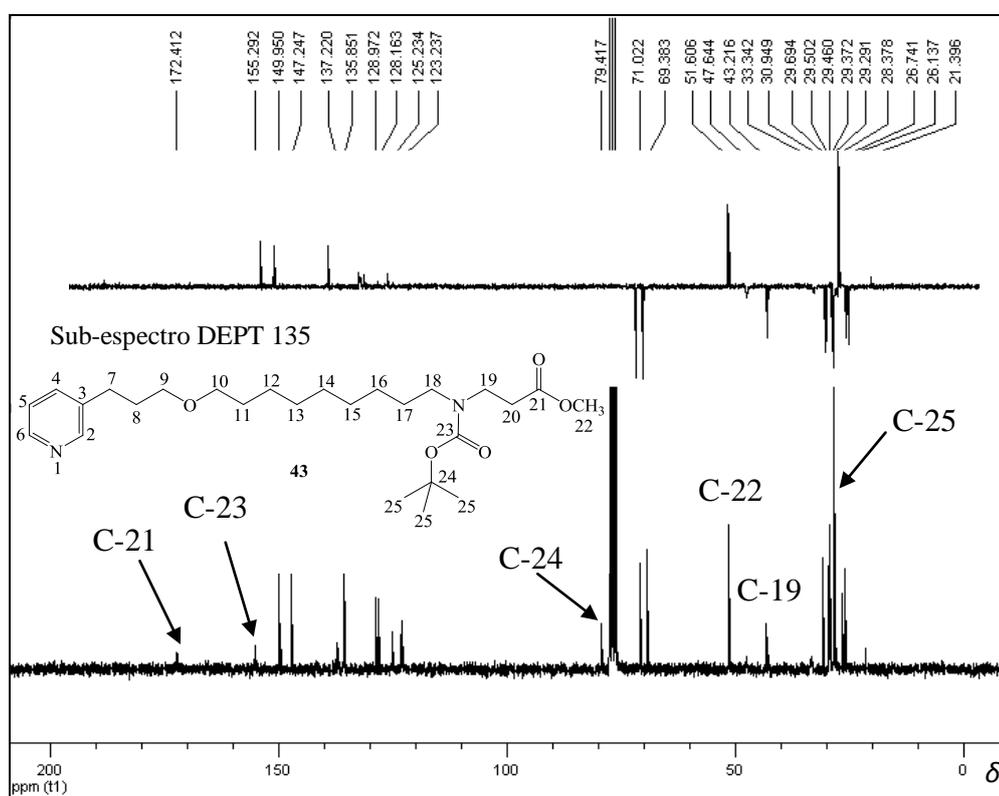


Figura 35 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto 43 (50,32 MHz, CDCl_3).

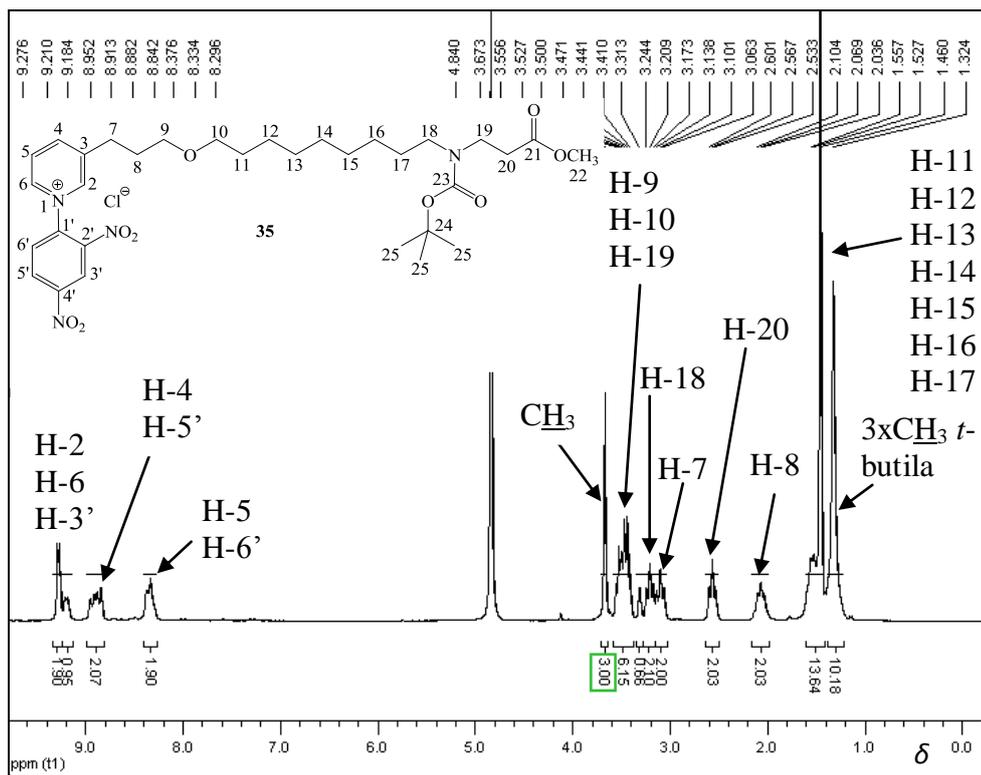


Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H do composto **35** (200 MHz, CD_3OD).

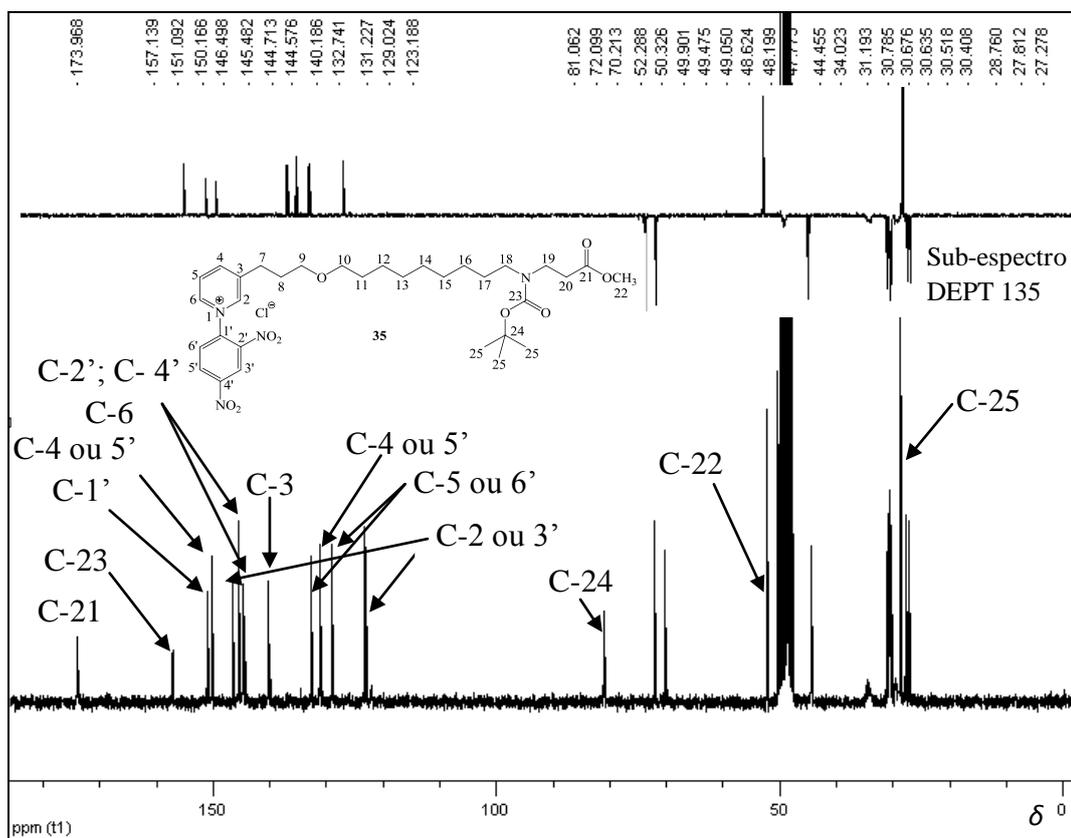


Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **35** (50,32 MHz, CD_3OD).

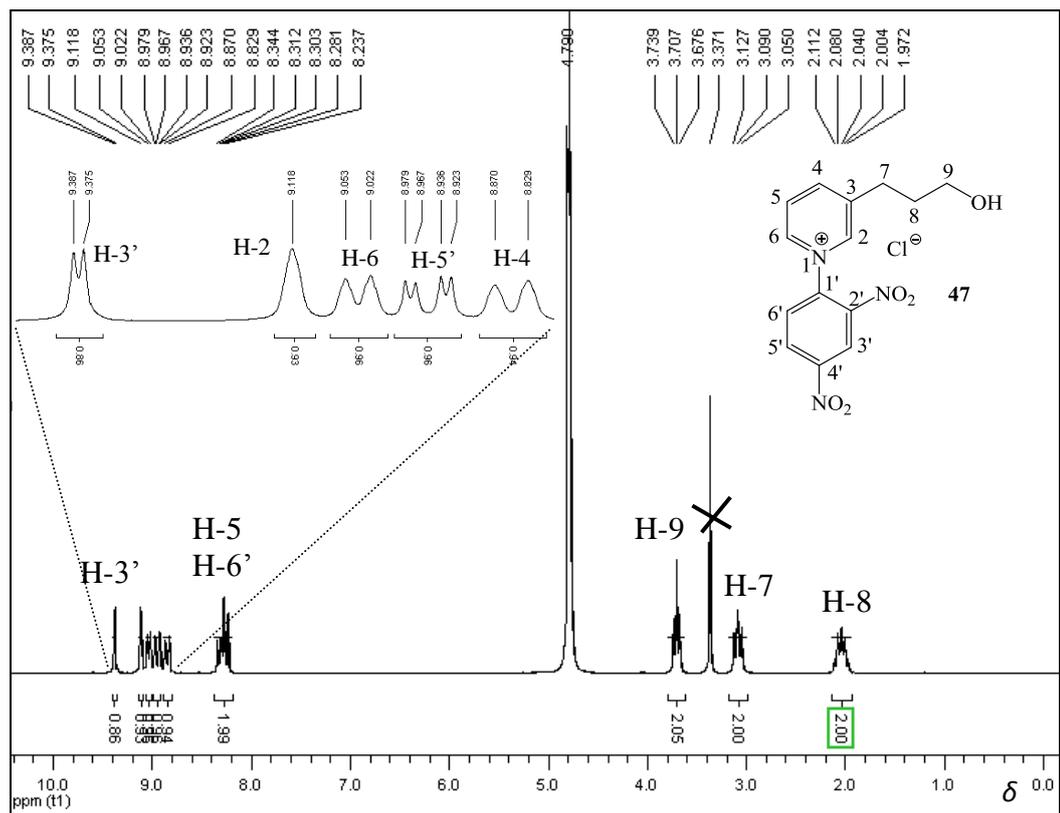


Figura 38 – Espectro de RMN de ^1H do composto **47** (200 MHz, D_2O).

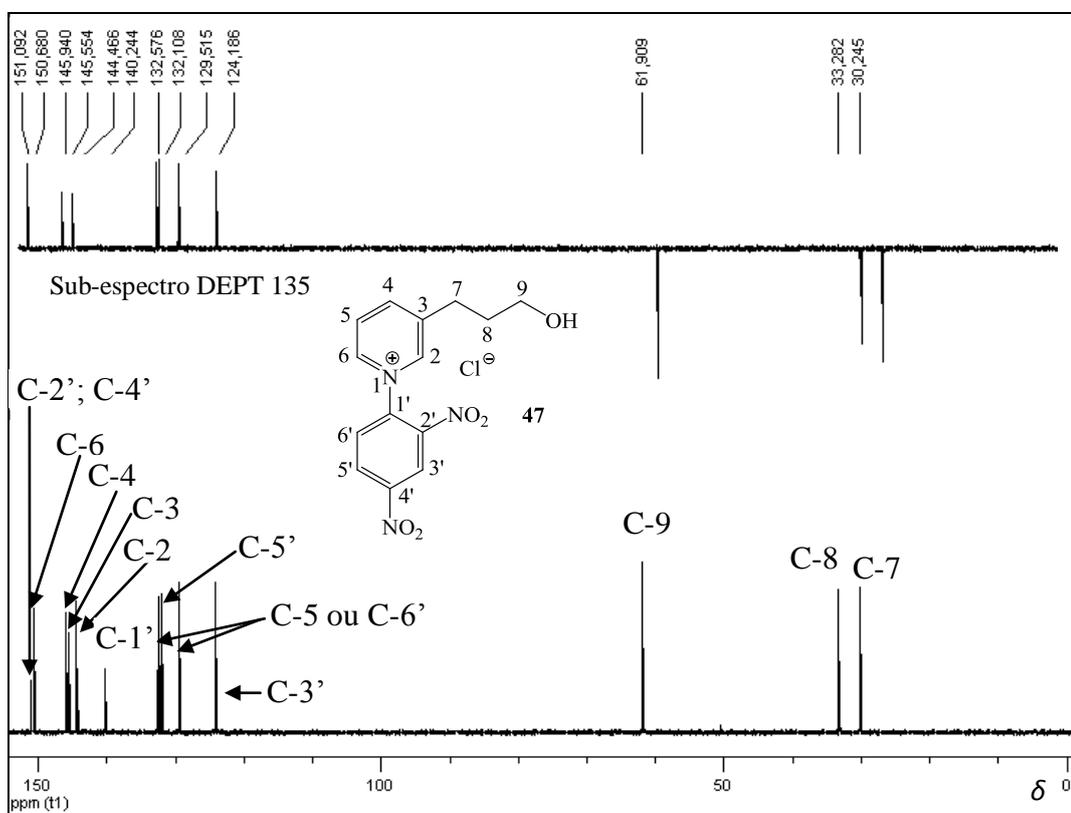


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **47** (50,32 MHz, D_2O).

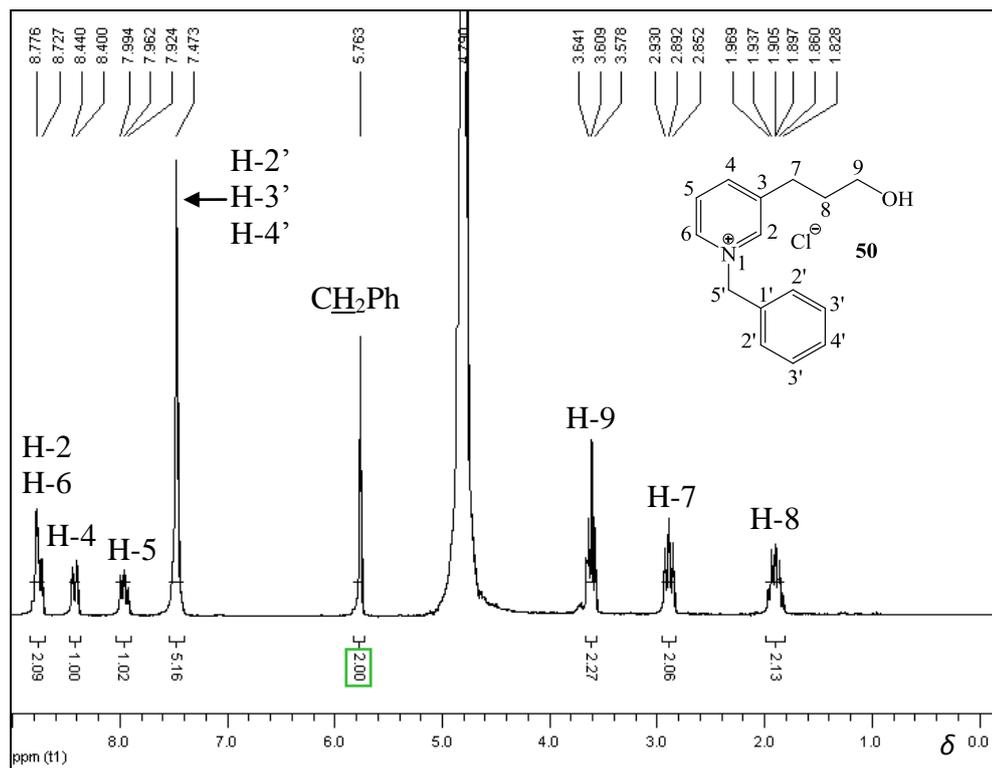


Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H do composto **50** (200 MHz, D_2O).

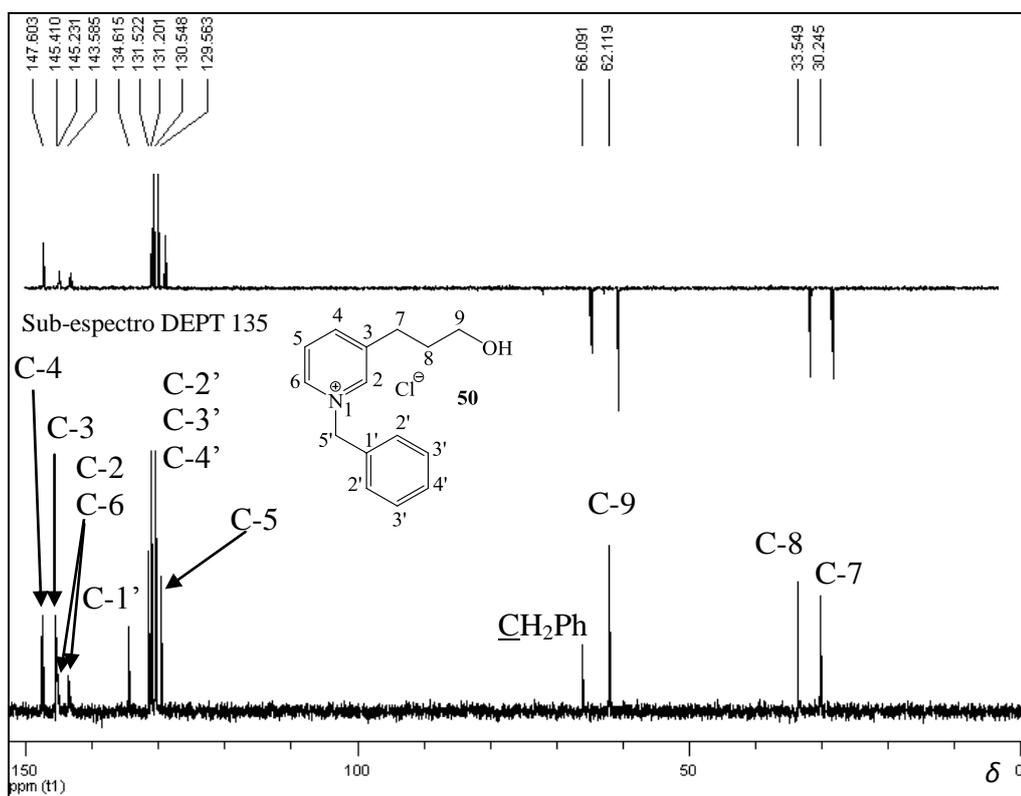


Figura 41 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **50** (50,32 MHz, D_2O).

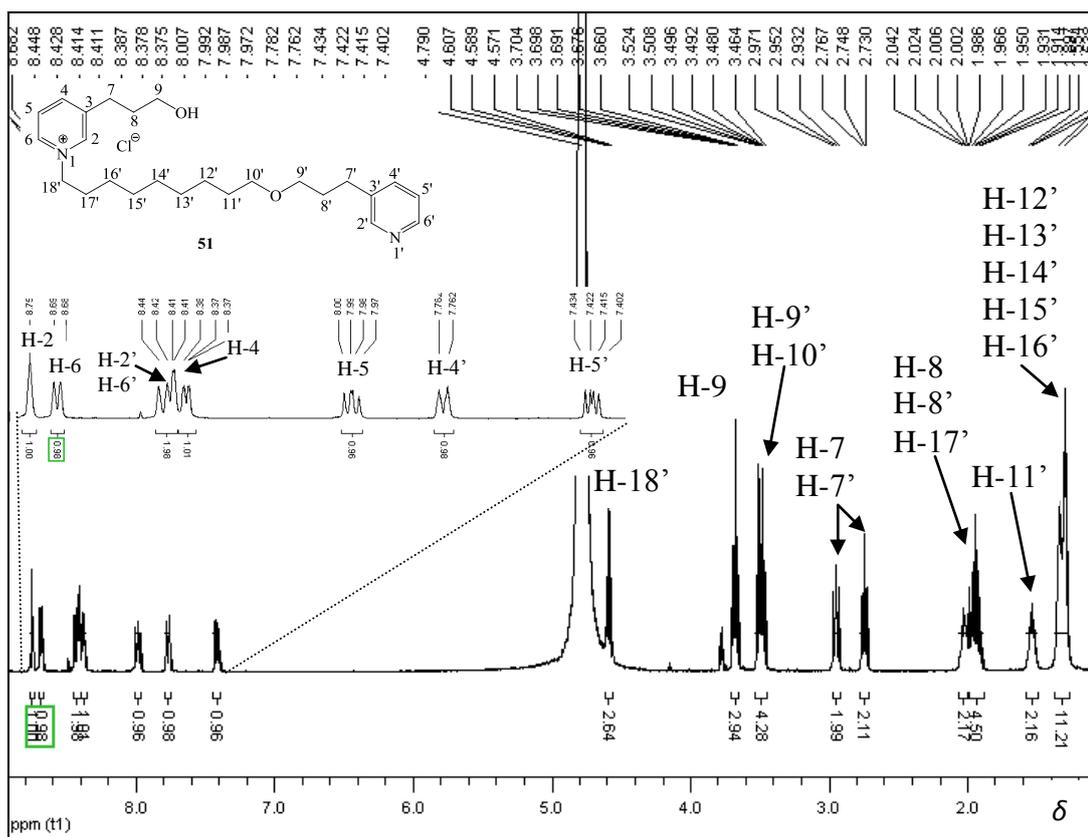


Figura 42 – Espectro de RMN de ¹H do composto **51** (400 MHz, D₂O).

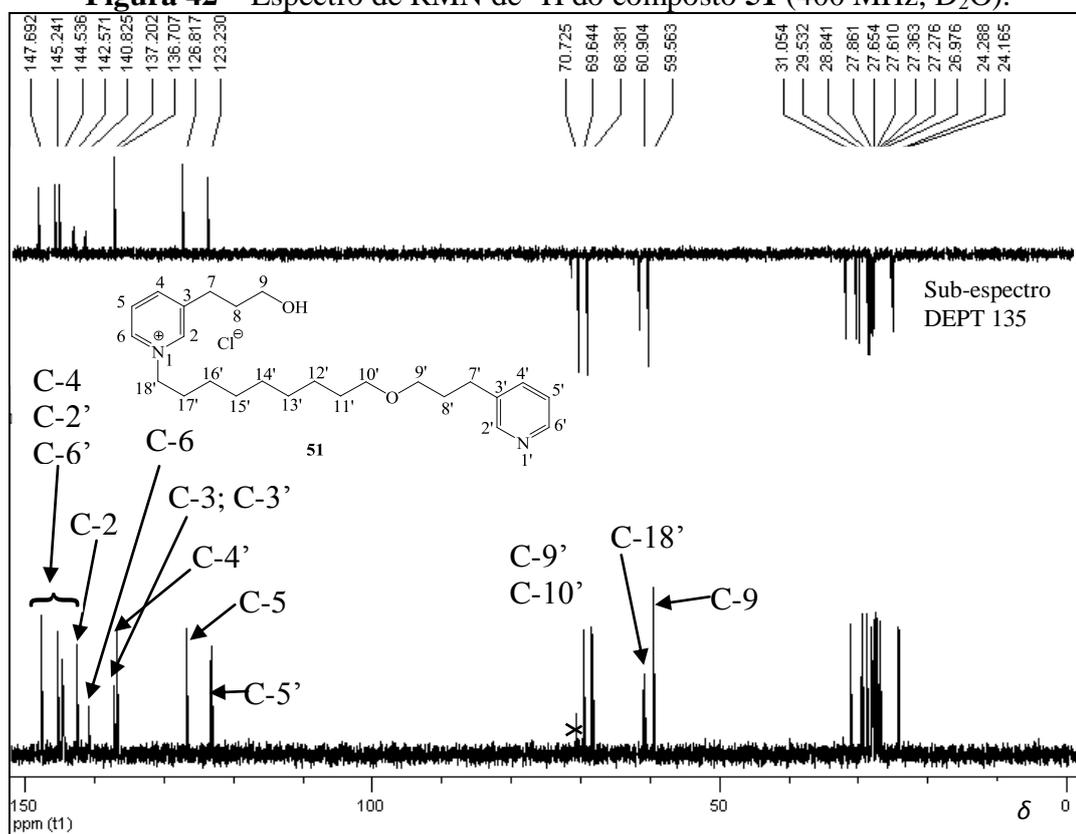


Figura 43 – Espectro de RMN de ¹³C e sub-espectro DEPT 135 do composto **51** (100,64 MHz, D₂O).

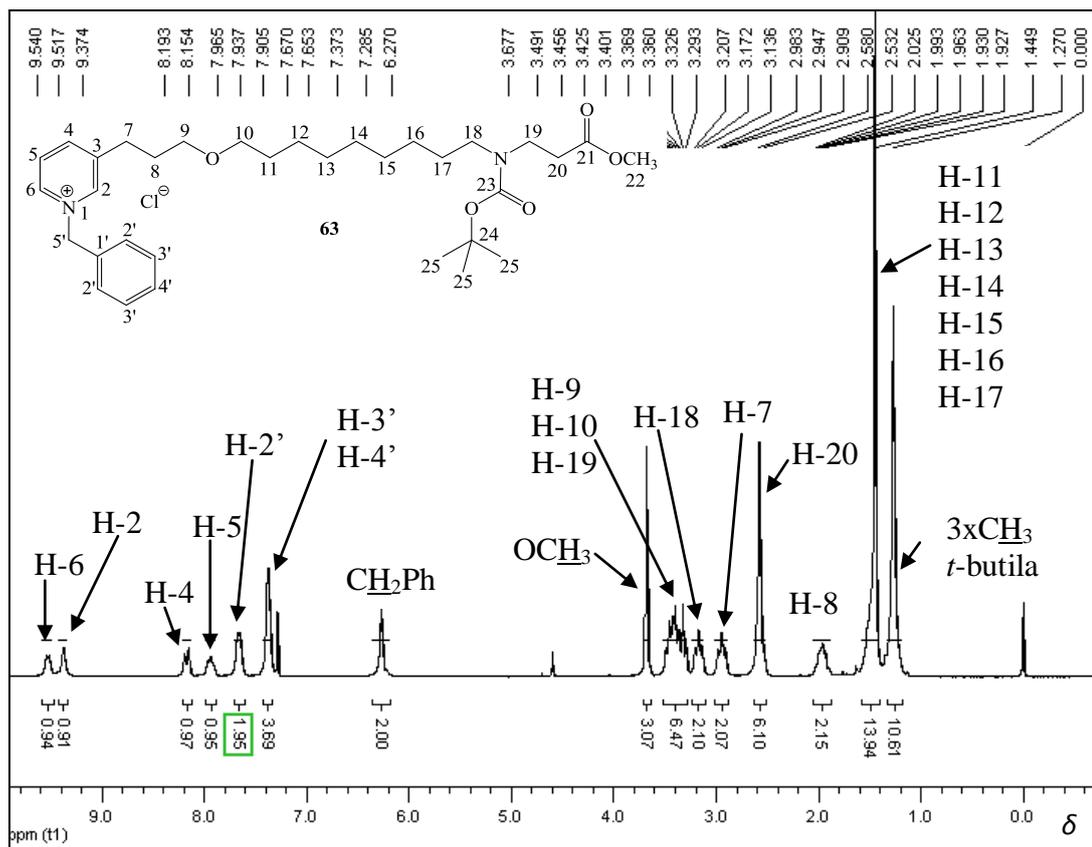


Figura 44 – Espectro de RMN de ¹H do composto **63** (200 MHz, CDCl₃).

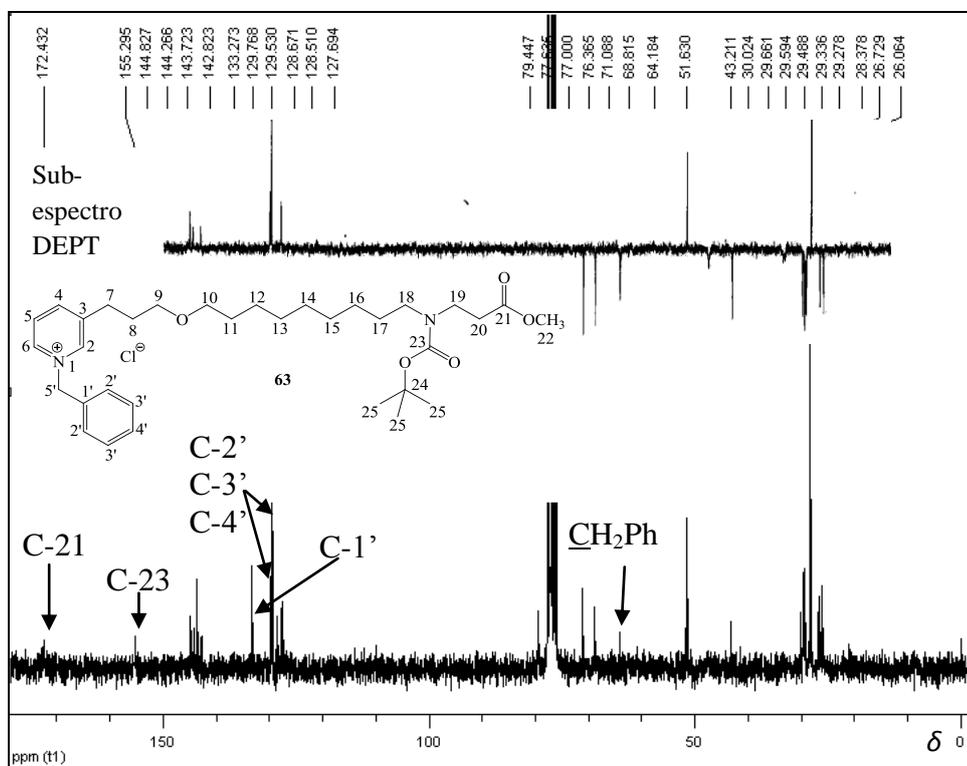


Figura 45 – Espectro de RMN de ¹³C e sub-espectro DEPT 135 do composto **63** (50,32 MHz, CDCl₃).

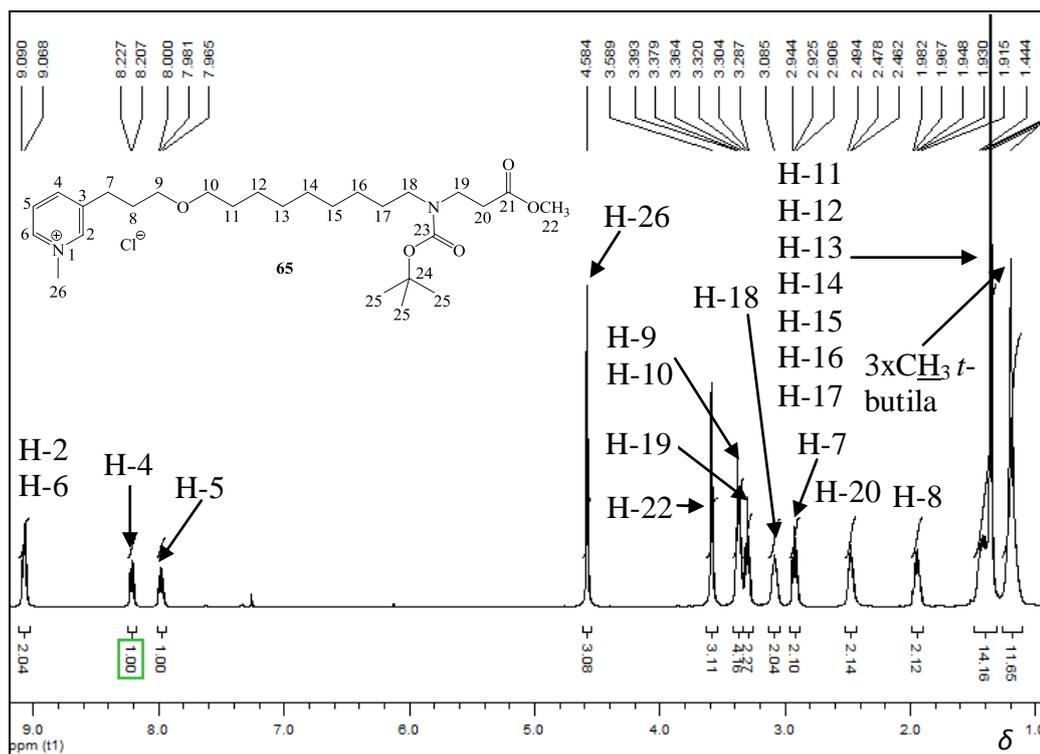


Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H do composto **65** (400 MHz, CDCl_3).

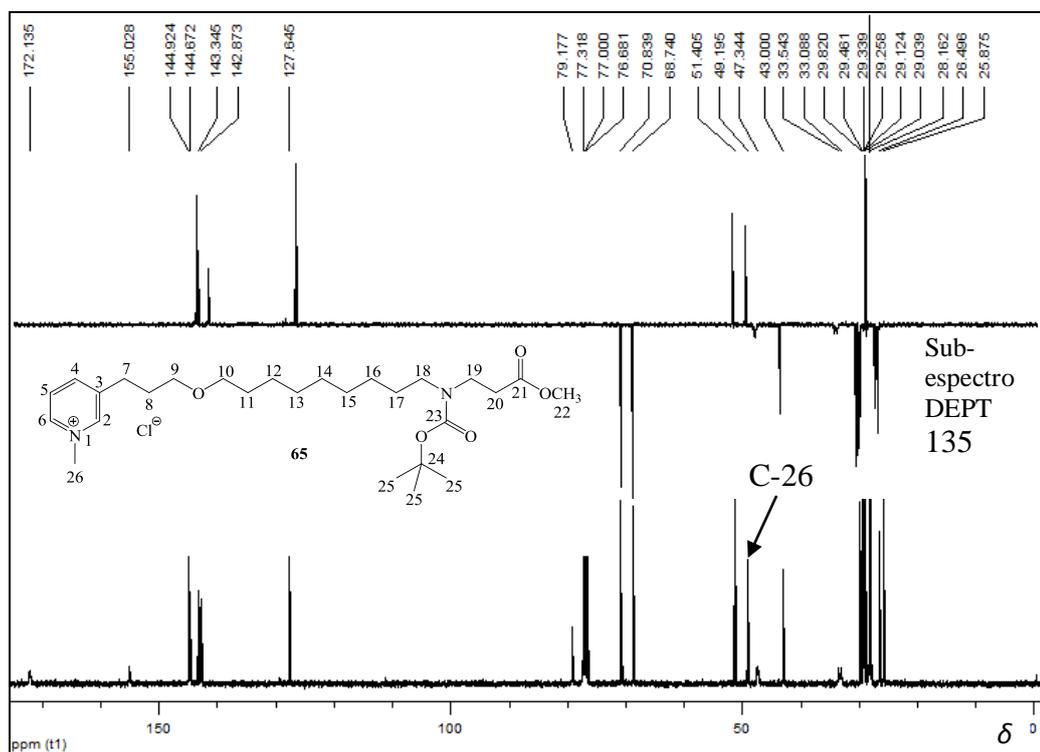


Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **65** (100,64 MHz, CDCl_3).

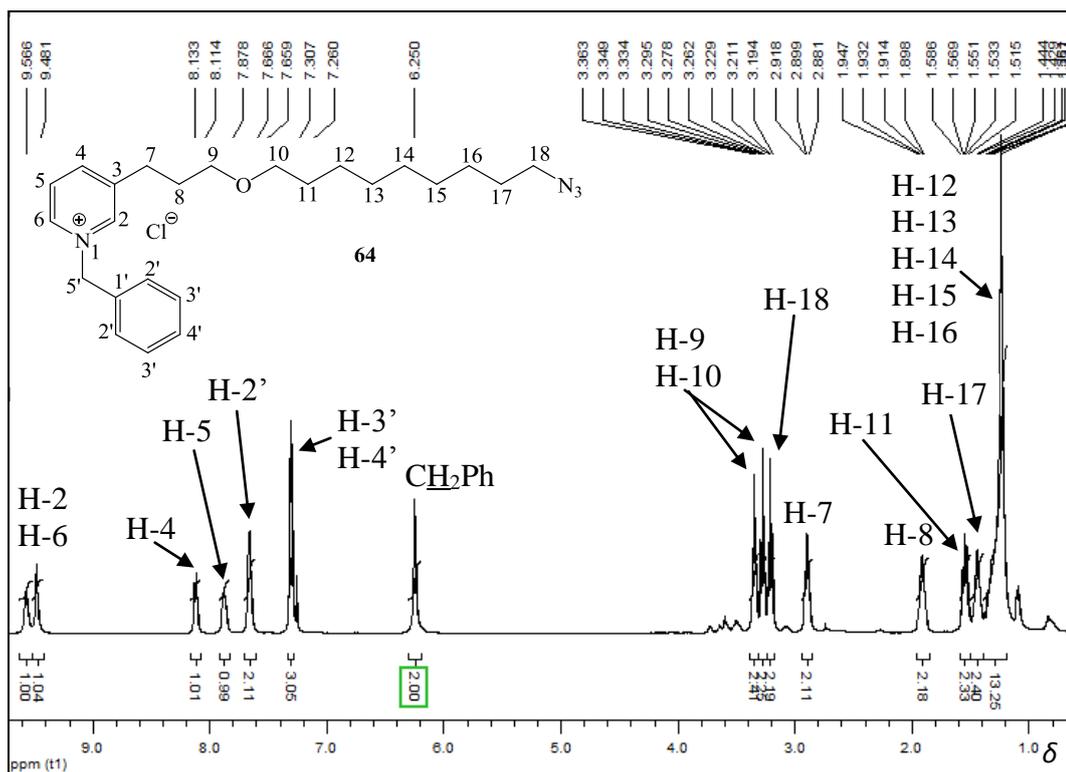


Figura 48 – Espectro de RMN de ^1H do composto **64** (400 MHz, CDCl_3).

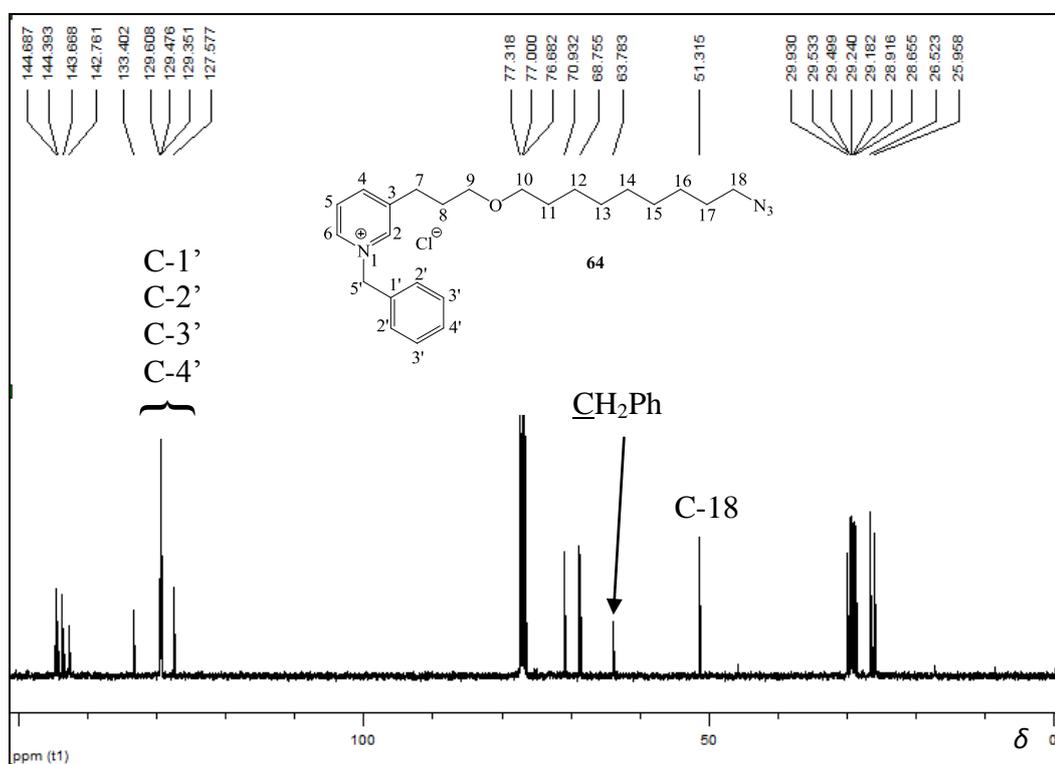


Figura 49 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **64** (100,64 MHz, CDCl_3).

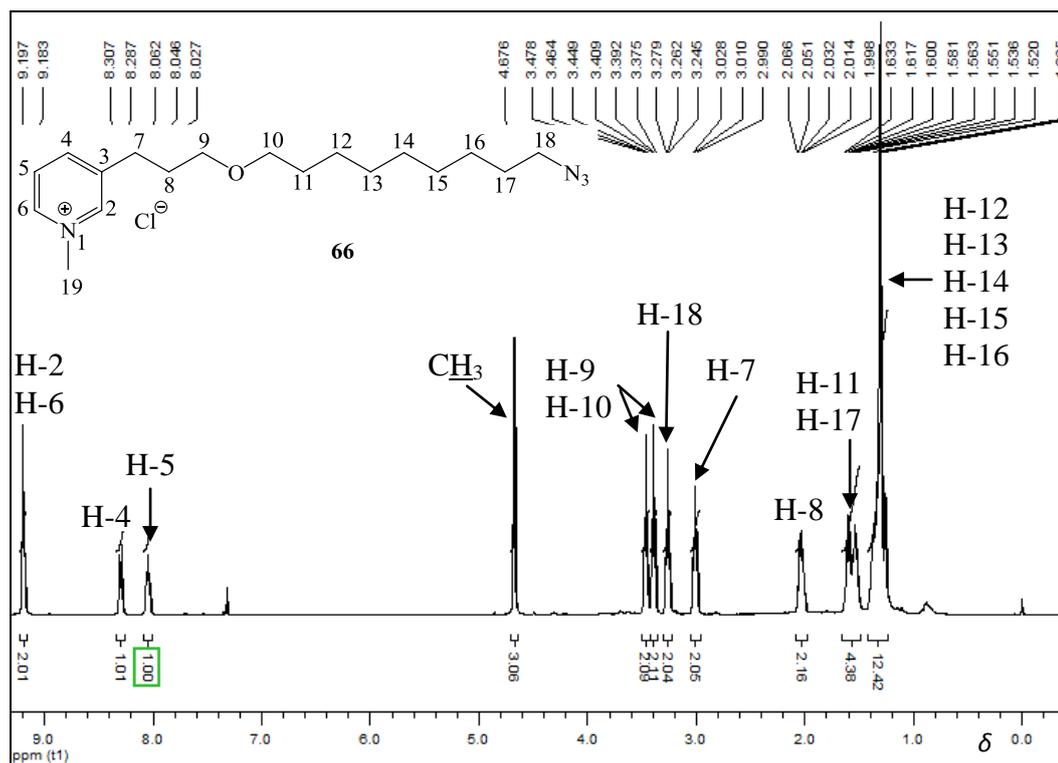


Figura 50 – Espectro de RMN de ^1H do composto **66** (200 MHz, CDCl_3).

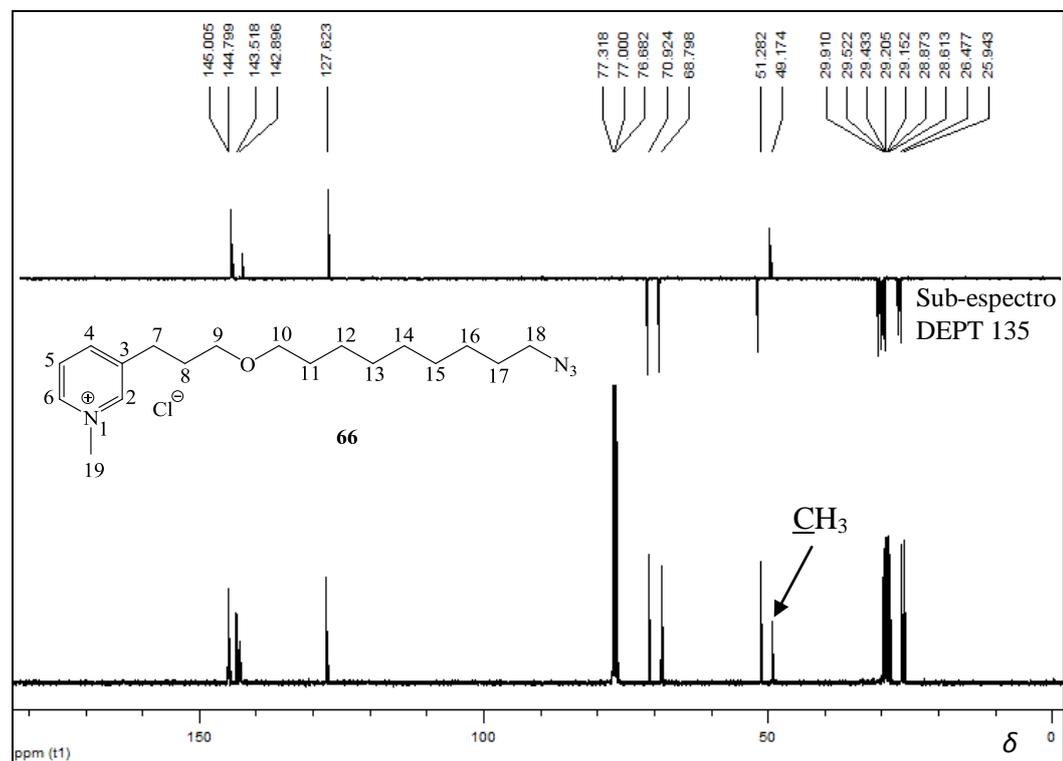


Figura 51 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto **66** (50,32 MHz, CDCl_3).

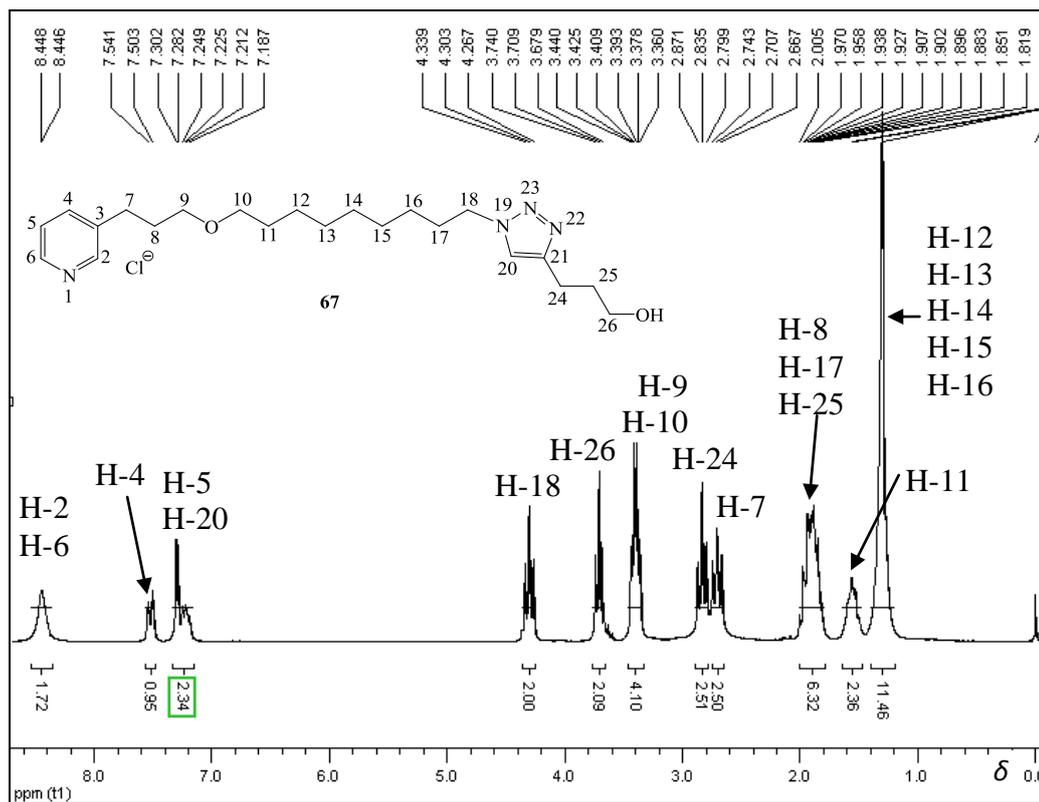


Figura 52 – Espectro de RMN de ¹H do composto **67** (200 MHz, CDCl₃).

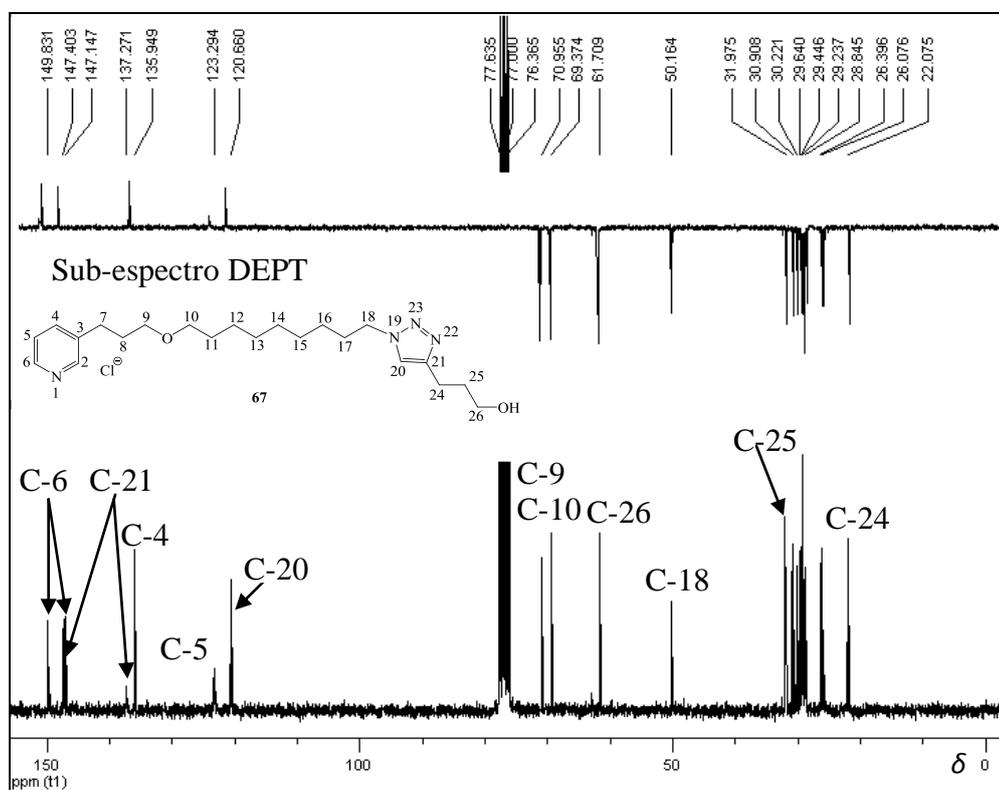
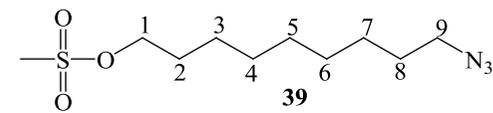
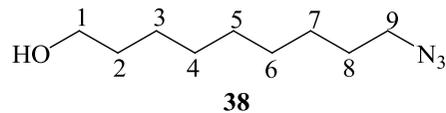
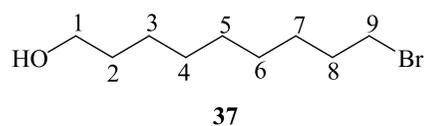


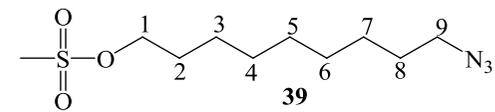
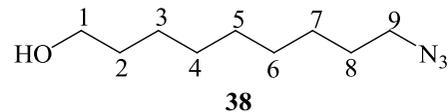
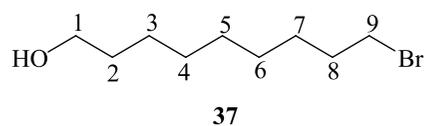
Figura 53 – Espectro de RMN de ¹³C e sub-espectro DEPT 135 do composto **67** (50,32 MHz, CDCl₃).

Tabela 8 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do **9-bromononan-1-ol (37)** e dos seus derivados **38** e **39** (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



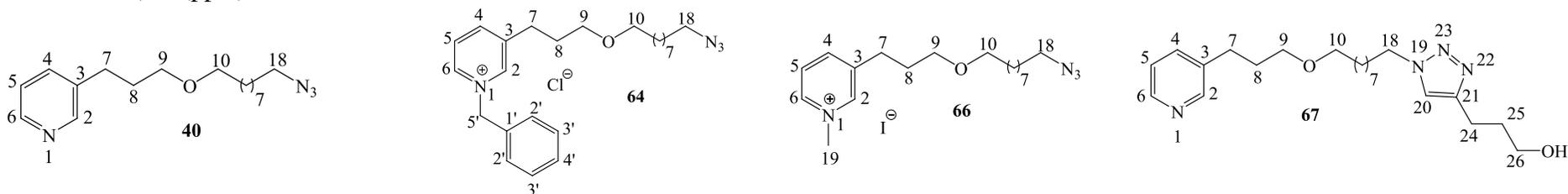
	37	38	39
1	3,64 (t, $J_{1,2}=6,5$ Hz, 2H)	3,63 (t, $J_{1,2}=6,5$ Hz, 2H)	4,22 (t, $J_{1,2}=6,2$ Hz, 2H)
2	1,50-1,60 (m, 2H)	1,53-1,60 (m, 4H, H-2, H-8)	1,71-1,78 (m, 2H)
3	1,32-1,41 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7)	1,21-1,45 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7)	1,21-1,49 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7)
4			
5			
6			
7			
8	1,75-1,92 (m, 3H, H-8, <u>OH</u>)	1,53-1,60 (m, 4H, H-2, H-8)	1,57-1,63 (m, 2H)
9	3,41 (t, $J_{9,8}=6,8$ Hz, 2H)	3,26 (t, $J_{9,8}=6,8$ Hz, 2H)	3,26 (t, $J_{9,8}=6,8$ Hz, 2H)
Demais grupos	<u>OH</u> 1,75-1,92 (m, 3H, H-8, <u>OH</u>)	<u>OH</u> 1,74 (s, 1H)	<u>CH₃</u> 3,01 (s, 3H)

Tabela 9 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do **9-bromononan-1-ol (37)** e dos seus derivados **38** e **39** (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



	37	38	39
1	63,0	62,9	70,2
2	25,7; 28,1; 28,7; 29,3; 29,4; 32,7; 32,8	29,4 <u>OU</u> 32,7	25,4; 26,6; 28,8; 28,8; 28,9; 29,1; 29,2
3			
4			
5		25,7; 26,7; 28,8; 29,1; 29,3	
6			
7	29,4 <u>OU</u> 32,7		
8			
9	34,1	51,5	51,4
Demais grupos	-	-	<u>CH</u> ₃ 37,3

Tabela 10 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do **3-(3-[9-azononaciloxi]propil)piridina (40)** e dos seus derivados **64**, **66** e **67** (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

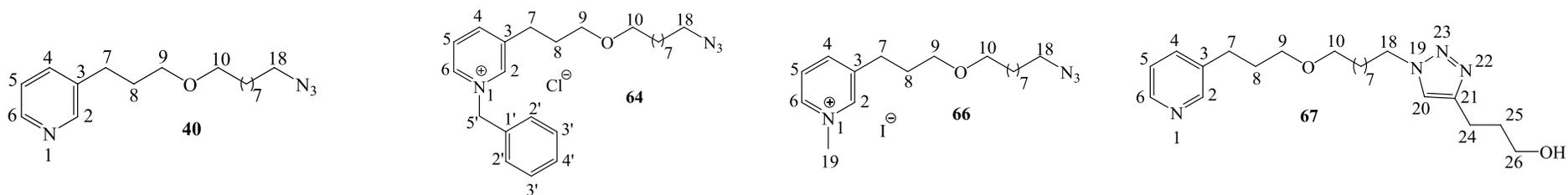
	40	64	66	67
2	8,40-8,60 (m, 2H, H-2, H-6)	9,46-9,50 (m, 1H) <u>OU</u> 9,53-9,62 (m, 1H)	9,18-9,20 (m, 2H, H-2, H-6)	8,36-8,52 (m, 2H, H-2, H-6)
4	7,56 (d, $J_{4,5}=7,6$ Hz, 1H)	8,12 (d, $J_{4,5}=7,6$ Hz, 1H)	8,30 (d, $J_{4,5}=8,0$ Hz, 1H)	7,52 (d, $J_{4,5}=7,6$ Hz, 1H)
5	7,20-7,30 (m, 1H)	7,85-7,90 (m, 1H)	7,97-8,00 (m, 1H)	7,19-7,30 (m, 2H, H-5, H-20)
6	8,40-8,60 (m, 2H, H-2, H-6)	9,46-9,50 (m, 1H) <u>OU</u> 9,53-9,62 (m, 1H)	9,18-9,20 (m, 2H, H-2, H-6)	8,36-8,52 (m, 2H, H-2, H-6)
7	2,73 (t, $J_{7,8}=7,7$ Hz, 2H)	2,90 (t, $J_{7,8}=7,4$ Hz, 2H)	3,01 (t, $J_{7,8}=7,6$ Hz, 2H)	2,71 (t, $J_{7,8}=7,6$ Hz, 2H)
8	1,90 (qui, $J_{8,9} = J_{8,7}=7,0$ Hz)	2,00-2,07 (m, 2H)	1,89-2,17 (m, 2H)	1,82-2,01 (m, 6H, H-8, H-17, H-25)
9	3,37-3,44 (m, 4H, H-9, H-10)	3,28 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=6,6$ Hz, 2H, H-9 <u>OU</u> H-10); 3,35 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=5,8$ Hz, 2H, H-9 <u>OU</u> H-10)	3,39 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=6,8$ Hz, 2H, H-9 <u>OU</u> H-10); 3,46 (t, $J_{9,8\text{ou}10,11}=5,8$ Hz, 2H, H-9 <u>OU</u> H-10)	3,36-3,44 (m, 4H, H-9, H-10)
10				
11	1,57-1,60 (m, 6H, H-11, H-12, H-17)	1,52-1,59 (m, 2H)	1,52-1,63 (m, 4H, H-11, H-17)	1,53-1,56 (m, 2H)
12	1,57-1,60 (m, 6H, H-11, H-12, H-17)	1,19-1,36 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)	1,26-1,37 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)	1,20-1,40 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)
13				
14				
15				
16	1,19-1,48 (m, 8H, H-13, H-14, H-15, H-16)			

(Conclusão)

	40	64	66	67
17	1,57-1,60 (m, 6H, H-11, H-12, H-17)	1,40-1,49 (m, 2H)	1,52-1,63 (m, 4H, H-11, H-17)	1,82-2,01 (m, 6H H-8, H-17, H-25)
18	3,26 (t, $J_{18,17}=6,8$ Hz, 2H)	3,21 (t, $J_{18,17}=7,0$ Hz, 2H)	3,26 (t, $J_{18,17}=6,8$ Hz, 2H)	4,30 (t, $J_{18,17}=7,2$ Hz, 2H)
Demais grupos	-	CH_2Ph 6,25 (s, 2H); H-2' 7,64-7,69 (m, 2H); H-3', H-4' 7,20-7,33 (m, 3H)	CH_3 4,68 (s, 3H)	H-20 7,19-7,30 (m, 2H, H-5, H-20); H-24 2,84 (t, $J_{24,25}=7,2$ Hz); H-25 1,82-2,01 (m, 6H, H-8, H-17, H-25); H-26 3,71 (t, $J_{26,25}=6,1$ Hz, 2H)

* qui: quinteto.

Tabela 11 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do **3-(3-[9-azidononaciloxi]propil)piridina (40)** e dos seus derivados **64**, **66** e **67** (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



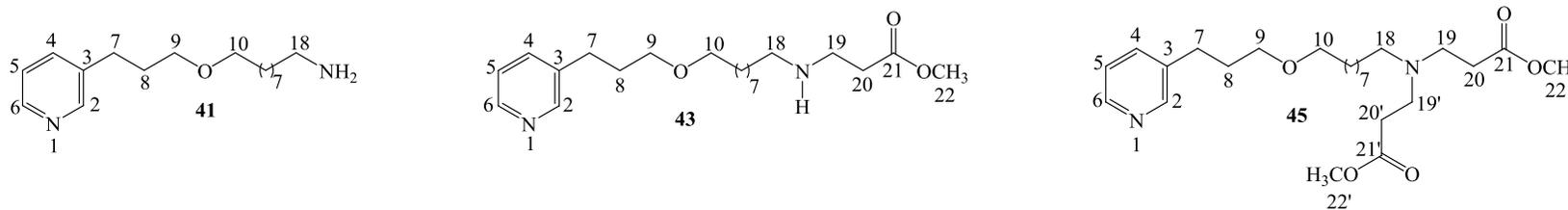
(Continua)

	40	64	66	67
2	146,9 OU 149,6	144,7 OU 144,4	144,8 OU 145,0	147,2 OU 149,8
3	137,9	143,7	143,5	137,3
4	136,7	142,8	142,9	135,9

(Conclusão)

	40	64	66	67
5	123,7	127,6	127,6	123,3
6	146,9 <u>OU</u> 149,6	144,7 <u>OU</u> 144,4	144,8 <u>OU</u> 145,0	147,2 <u>OU</u> 149,8
9	69,6 <u>OU</u> 71,3	68,8 <u>OU</u> 70,9	68,8 <u>OU</u> 70,9	69,4 <u>OU</u> 70,9
10	69,6 <u>OU</u> 71,3	68,8 <u>OU</u> 70,9	68,8 <u>OU</u> 70,9	69,4 <u>OU</u> 70,9
7	26,4; 26,9; 29,0; 29,3; 29,5; 29,6; 29,8; 29,9; 31,2	25,9; 26,5; 28,7; 28,9; 29,1; 29,2; 29,5; 29,5; 29,9	25,9; 26,5; 28,6; 28,9; 29,1; 29,2; 29,4; 29,5; 29,9	26,1; 26,4; 28,9; 29,2; 29,5; 29,6; 30,2; 30,9
8				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18	51,7	51,3	51,3	50,2
Demais grupos	-	<u>CH</u> ₂ Ph 63,8; C-1' 133,4; C-2', C-3', C-4' 129,4; 129,5; 129,6	<u>CH</u> ₃ 49,2	C-20 120,7; C-21 147,4; C-24 22,1; C-25 31,9; C-26 61,7

Tabela 12 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do **9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41)** e dos seus derivados **42** e **45** (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

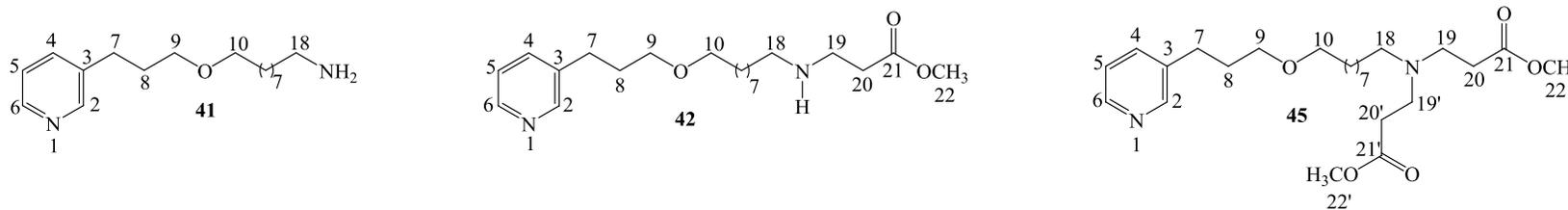
	41	42	45
2	8,43-8,45 (m, 2H, H-2, H-6)	8,40-8,50 (m, 2H, H-2, H-6)	8,40-8,50 (s, 2H, H-2, H-6)
4	7,51 (d, $J_{4,5}=7,8$ Hz, 1H)	7,51 (d, $J_{4,5}=7,6$ Hz, 1H)	7,51 (d, $J_{4,5}=7,8$ Hz, 1H)
5	7,21 (dd, $J_{5,4}=7,8$ Hz, $J_{5,6}=4,8$ Hz, 1H)	7,21 (dd, $J_{5,4}=7,6$ Hz, $J_{5,6}=4,8$ Hz, 1H)	7,21 (dd, $J_{5,4}=7,7$ Hz, $J_{5,6}=4,9$ Hz, 1H)
6	8,43-8,45 (m, 2H, H-2, H-6)	8,40-8,50 (m, 2H, H-2, H-6)	8,40-8,50 (s, 2H, H-2, H-6)
7	2,67-2,74 (4H, H-7, H-18)	2,61-2,74 (m, 6H, H-7, H-18, H-20)	2,36-2,47 (m, 6H, H-7, H-20, H-20')
8	1,89 (qui, $J_{8,9}=J_{8,7}=7,5$ Hz, 2H)	1,89 (qui, $J_{8,9}=J_{8,7}=6,9$ Hz, 2H)	1,89 (qui, $J_{8,9}=J_{8,7}=7,0$ Hz, 2H)
9	3,37-3,44 (m, 4H, H-9, H-10)	3,36-3,44 (m, 4H, H-9, H-10)	3,37-3,44 (m, 4H, H-9, H-10)
10			

(Conclusão)

	41	42	45
11	1,30-1,57 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17)	1,54-1,57 (m, 4H, H-11, H-17)	1,54-1,60 (m, 2H)
12		1,20-1,40 (m, 10H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)	1,28-1,44 (m, 12H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17)
13			
14			
15			
16		1,54-1,57 (m, 4H, H-11, H-17)	
17			
18	2,67-2,74 (4H, H-7, H-18)	2,61-2,74 (m, 6H, H-7, H-18, H-20)	2,67-2,80 (m, 6H, H-18, H-19, H-19')
19	-	2,88-3,00 (m, 2H)	2,67-2,80 (m, 6H, H-18, H-19, H-19')
20	-	2,61-2,74 (m, 6H, H-7, H-18, H-20)	2,36-2,47 (m, 6H, H-7, H-20, H-20')
22	-	3,69 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$)	3,67 (s, 6H, H-22, H-22')
Demais grupos	$\underline{\text{NH}}_2$ 2,38 (s, 2H)	-	H-19' 2,67-2,80 (m, 6H, H-18, H-19, H-19'); H-20' 2,36-2,47 (m, 6H, H-7, H-20, H-20'); H-22' 3,67 (s, 6H, H-22, H-22')

* qui: quinteto.

Tabela 13 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do **9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonan-1-amino (41)** e dos seus derivados **42** e **45** (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



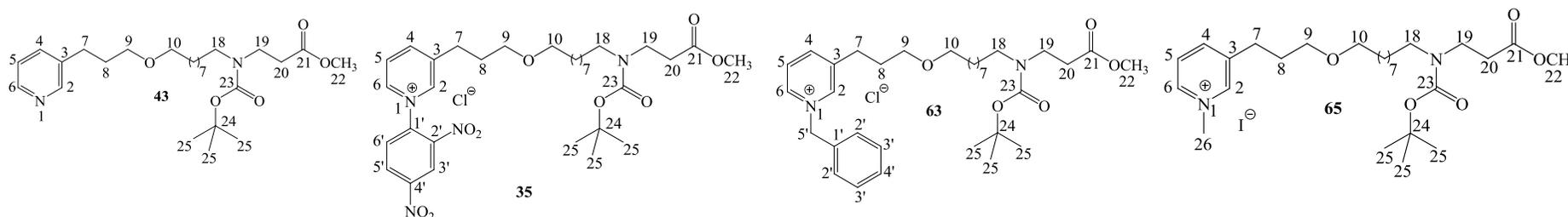
(Continua)

	41	42	45
2	147,2 <u>OU</u> 149,9	147,2 <u>OU</u> 149,9	147,3 <u>OU</u> 149,9
3	137,2	137,2	137,2
4	135,9	135,9	135,9
5	123,2	123,2	123,2
6	147,2 <u>OU</u> 149,9	147,2 <u>OU</u> 149,9	147,3 <u>OU</u> 149,9
9	69,3 <u>OU</u> 70,9	69,4 <u>OU</u> 70,9	69,4 <u>OU</u> 71,0
10	69,3 <u>OU</u> 70,9	69,4 <u>OU</u> 70,9	69,4 <u>OU</u> 71,0

(Conclusão)

	41	42	45
8	33,2		
7	26,1; 26,8; 29,3; 29,4; 29,5; 29,7; 30,9	26,1;27,1; 29,2; 29,3; 29,4; 29,7; 30,9; 33,7	26,2; 27,1; 27,3; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7; 30,9
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
20	-		32,5
18	41,9	44,6 OU 49,5	49,2 OU 51,5
19	-	44,6 OU 49,5	49,2 OU 51,5
21	-	172,9	173,1
22	-	51,6	53,8
Demais grupos	-	-	C-19' 49,2 <u>OU</u> 51,5; C-20' 32,5; C-21' 173,1; C-22' 53,8

Tabela 14 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil] β -alaninato de metila (**43**) (200 MHz, CDCl_3) e dos seus derivados **35** (200 MHz, CD_3OD), **63** e **65** (200 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



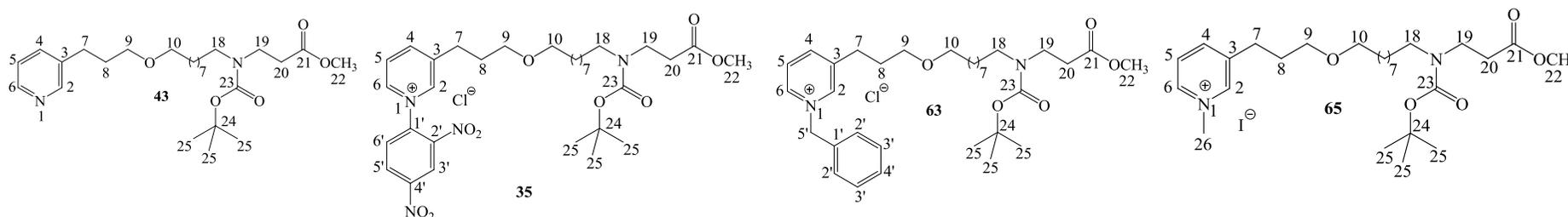
(Continua)

	43	35	63	65
2	8,40-8,50 (m, 2H, H-2, H-6)	9,24-9,32 (m, 2H, H-2, H-3')	9,37 (s, 1H)	9,07-9,09 (m, 2H, H-2, H-6)
4	7,51 (d, $J_{4,5}=7,8$ Hz, 1H)	8,84-8,95 (m, 2H, H-4, H-5')	8,17 (d, $J_{4,5}=7,9$ Hz, 1H)	8,22 (d, $J_{4,5}=8,0$ Hz, 1H)
5	7,19-7,28 (m, 1H)	8,30-8,38 (m, 2H, H-5, H-6')	7,91-7,97 (m, 1H)	7,97-8,00 (m, 1H)
6	8,40-8,50 (m, 2H, H-2, H-6)	9,20 (d, $J_{6,5}=5,2$ Hz, 1H)	9,53 (d, $J_{6,5}=4,5$ Hz, 1H)	9,07-9,09 (m, 2H, H-2, H-6)
7	2,71 (t, $J_{7,8}=7,6$ Hz, 2H)	3,10 (t, $J_{7,8}=7,5$ Hz, 2H)	2,95 (t, $J_{7,8}=7,4$ Hz, 2H)	2,93 (t, $J_{7,8}=7,6$ Hz, 2H)
8	1,89 (quinteto, $J_{8,9}=J_{8,7}=7,0$ Hz, 2H)	2,04-2,10 (m, 2H)	1,93-2,03 (m, 2H)	1,92-1,98 (m, 2H)
9	3,36-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,41-3,56 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,29-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,36-3,39 (m, 4H, H-9, H-10)
10	3,36-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,41-3,56 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,29-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	

(Conclusão)

	43	35	63	65
11	1,40-1,50 (m, 12H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16)	1,40-1,56 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17)	1,40-1,58 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17)	1,34-1,48 (m, 14H, H-11, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16, H-17)
12				
13				
14				
15				
16				
17	1,54-1,57 (m, 2H)			
18	3,17 (t, $J_{18,17}=7,1$ Hz, 2H)	3,21 (t, $J_{18,17}=7,1$ Hz, 2H)	3,17 (t, $J_{18,17}=7,1$ Hz, 2H)	3,06-3,12 (m, 2H)
19	3,36-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,41-3,56 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,29-3,49 (m, 6H, H-9, H-10, H-19)	3,30 (t, $J_{19,20}=6,6$ Hz, 2H)
20	2,57 (t, $J_{20,19}=7,0$ Hz, 2H)	2,57 (t, $J_{20,19}=6,8$ Hz, 2H)	2,53-2,58 (m, 2H)	2,48 (t, $J_{20,19}=6,4$ Hz, 2H)
22	3,68 (s, 3H)	3,67 (s, 3H)	3,68 (s, 3H)	3,59 (s, 3H)
25	1,29 (s, 9H)	1,32 (s, 9H)	1,27 (s, 9H)	1,20 (s, 9H)
Demais grupos	-	H-3' 9,24-9,32 (m, 2H, H-2, H-3'); H-5' 8,84-8,95 (m, 2H, H-4, H-5'); H-6' 8,30-8,38 (m, 2H, H-5, H-6')	$\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$ 6,27 (s, 2H); H-2' 7,66 (d, $J_{2',3'}=3,42$ Hz, 2H); H-3' e H-4' 7,32-7,42 (m, 3H, 2 x H-3', 1 x H-4')	H-26 4,58 (s, 3H)

Tabela 15 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N*-[9-[3-(3-piridinil)propoxi]nonil]β-alaninato de metila (**43**) (50,32 MHz, CDCl_3) e dos seus derivados **35** (50,32 MHz, CD_3OD), **63** e **65** (50,32 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



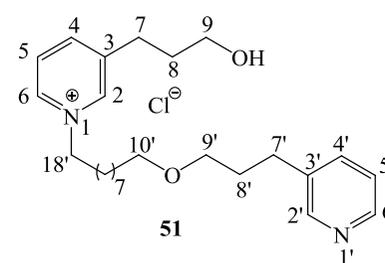
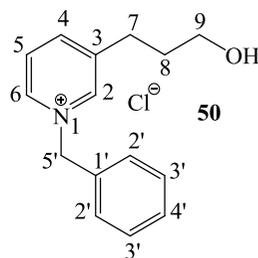
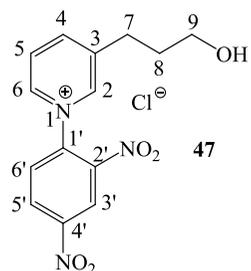
(Continua)

	43	35	63	65
2	147,3 <u>OU</u> 149,9	146,5	144,3	144,7 <u>OU</u> 144,9
3	137,2	140,2	143,7	143,4
4	135,9	131,2 <u>OU</u> 150,2	144,8	142,9
5	123,2	129,0 <u>OU</u> 132,7	127,7	127,7
6	147,3 <u>OU</u> 149,9	144,7	142,8	144,9 <u>OU</u> 145,1
9	69,4 <u>OU</u> 71,0	70,2 <u>OU</u> 72,1	68,8 <u>OU</u> 71,1	68,7 <u>OU</u> 70,8
10	69,4 <u>OU</u> 71,0	70,2 <u>OU</u> 72,1	68,8 <u>OU</u> 71,1	68,7 <u>OU</u> 70,8

(Conclusão)

	43	35	63	65
7	26,1; 26,7; 29,3; 29,4; 29,5; 29,5; 29,7; 30,9	27,3; 27,8; 30,4; 30,5; 30,6; 30,7; 30,8; 31,2; 34,0 <u>OU</u> 34,1	26,0; 26,7; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 30,0	25,9; 26,5; 29,0; 29,1; 29,2; 29,3; 29,5; 29,8
8				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18	47,6	48,7	47,6	47,3
19	43,2	44,5	43,2	43,0
20	33,3	34,0 <u>OU</u> 34,1	33,7	33,5
21	172,4	173,9	172,4	172,4
22	51,6	52,3	51,6	51,4
23	155,3	157,1	155,3	155,0
24	79,4	81,1	79,5	79,2
25	28,4	28,8	28,4	28,2
Demais grupos	-	C-1' 151,1; C-2' 144,6 <u>OU</u> 145,5; C-3' 123,2; C-4' 144,6 <u>OU</u> 145,5; C-5' 131,2 <u>OU</u> 150,2; C-6' 129,0 <u>OU</u> 132,7	<u>CH</u> ₂ Ph 64,2; C-1' 133,3; C-2', C- 3' e C-4' 129,5; 129,8	C-26 49,2

Tabela 16 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxiopropil)piridínio (47) e dos seus derivados 50 (200 MHz, D_2O) e 51 (400 MHz, D_2O), δ (ppm):



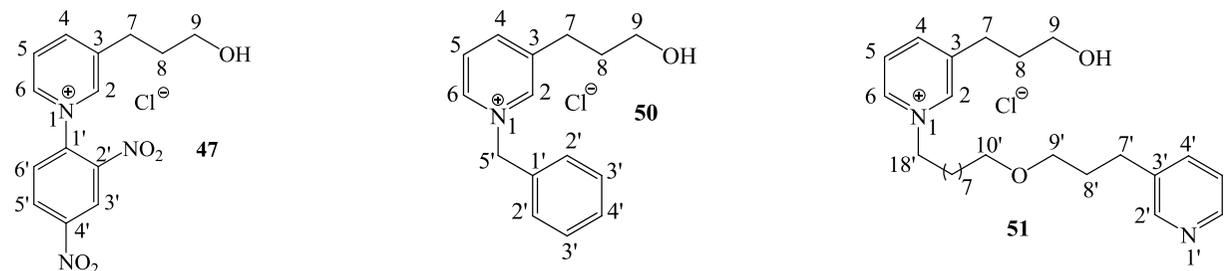
(Continua)

	47	50	51
2	9,12 (s, 1H)	8,73-8,78 (m, 2H, H-2, H-6)	8,75 (sl, 1H)
4	8,85 (d, $J_{4,5}=8,2$ Hz, 1H)	8,42 (d, $J_{4,5}=8,0$ Hz, 1H)	8,38-8,39 (m, 1H)
5	8,24-8,34 (m, 2H, H-5, H-6')	7,92-7,99 (m, 1H)	7,99 (dd, $J_{5,4}=8,0$ Hz, $J_{5,6}=6,0$ Hz, 1H)
6	9,04 (d, $J_{6,5}=6,2$ Hz, 1H)	8,73-8,78 (m, 2H, H-2, H-6)	8,69 (d, $J_{6,5}=6,0$ Hz, 1H)
7	3,09 (t, $J_{7,8}=7,7$ Hz, 2H)	2,89 (t, $J_{7,8}=7,8$ Hz, 2H)	2,75 (t, $J_{7',8'}\text{ou } 7,8=7,4$ Hz, 2H) <u>OU</u> 2,95 (t, $J_{7',8'}\text{ou } 7,8=7,8$ Hz)
8	2,04 (quinteto, $J_{8,9}=J_{8,7}=7,0$ Hz, 2H)	1,90 (quinteto, $J_{8,9}=J_{8,7}=7,1$ Hz, 2H)	1,90-1,99 (m, 4H, H-8, H-8')
9	3,71 (t, $J_{9,8}=6,3$ Hz, 2H)	3,61 (t, $J_{9,8}=6,30$ Hz, 2H)	3,66-3,70 (m, 2H)
2'	-	7,42-7,52 (m, 5H, 2 x H-2', 2 x H-3', 1 x H-4')	8,41-8,45 (m, 2H, H-2', H-6')
3'	9,38 (d, $J_{3',5'}=2,4$ Hz, 1H)		-
4'	-		7,77 (d, $J_{4',5'}=8,0$ Hz, 1H)
5'	8,95 (dd, $J_{5',6'}=8,70$ Hz, $J_{5',3'}=2,5$ Hz, 1H)	5,76 (s, 2H)	7,42 (dd, $J_{5',4'}=7,80$ Hz, $J_{5',6'}=5,0$ Hz, 1H)
6'	8,24-8,34 (m, 2H, H-5, H-6')	-	8,41-8,45 (m, 2H, H-2', H-6')
7'	-	-	2,75 (t, $J_{7',8'}\text{ou } 7,8=7,4$ Hz, 2H) <u>OU</u> 2,95 (t, $J_{7',8'}\text{ou } 7,8=7,8$ Hz)

(Conclusão)

	48	50	51
8'	-	-	1,90-1,99 (m, 4H, H-8, H-8')
9'	-	-	3,46-3,52 (m, 4H, H-9', H-10')
10'	-	-	
11'	-	-	1,52-1,55 (m, 2H)
12'	-	-	1,30-1,34 (m, 10H)
13'	-	-	
14'	-	-	
15'	-	-	
16'	-	-	
17'	-	-	2,00-2,04 (m, 2H)
18'	-	-	4,59 (t, $J_{18',17'}=7,2$ Hz, 2H)

Tabela 17 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do cloreto de 1-(2',4'-dinitrofenil)-3-(3-hidroxiopropil)piridínio (47) e dos seus derivados **50** (50,32 MHz, D₂O) e **51** (100,64 MHz, D₂O), δ (ppm):



(Continua)

	47	50	51
2	144,5	143,6 <u>OU</u> 145,2	142,6
3	145,6	145,4	137,2
4	145,9	147,6	144,5 <u>OU</u> 145,2 <u>OU</u> 147,7
5	129,5 <u>OU</u> 132,6	129,6	126,8
6	150,7	143,6 <u>OU</u> 145,2	140,8
9	61,9	62,1	59,6
1'	140,2	134,6	-
2'	151,1	130,6; 131,2; 131,5	144,5 <u>OU</u> 145,2 <u>OU</u> 147,7
3'	124,2		137,2
4'	151,1		136,7
5'	132,1		123,2
6'	129,5 <u>OU</u> 132,6	-	144,5 <u>OU</u> 145,2 <u>OU</u> 147,7
9'	-	-	68,4 <u>OU</u> 69,6
10'	-	-	68,4 <u>OU</u> 69,6

(Conclusão)

	48	50	51
7	30,3	30,3	24,2; 24,3; 26,9; 27,3; 27,4; 27,6; 27,7; 27,9; 28,8; 29,5; 31,1
8	33,3	33,6	
7'	-	-	
8'	-	-	
11'	-	-	
12'	-	-	
13'	-	-	
14'	-	-	
15'	-	-	
16'	-	-	
17'	-	-	
18'	-	-	60,9

7.2 – CAPÍTULO II

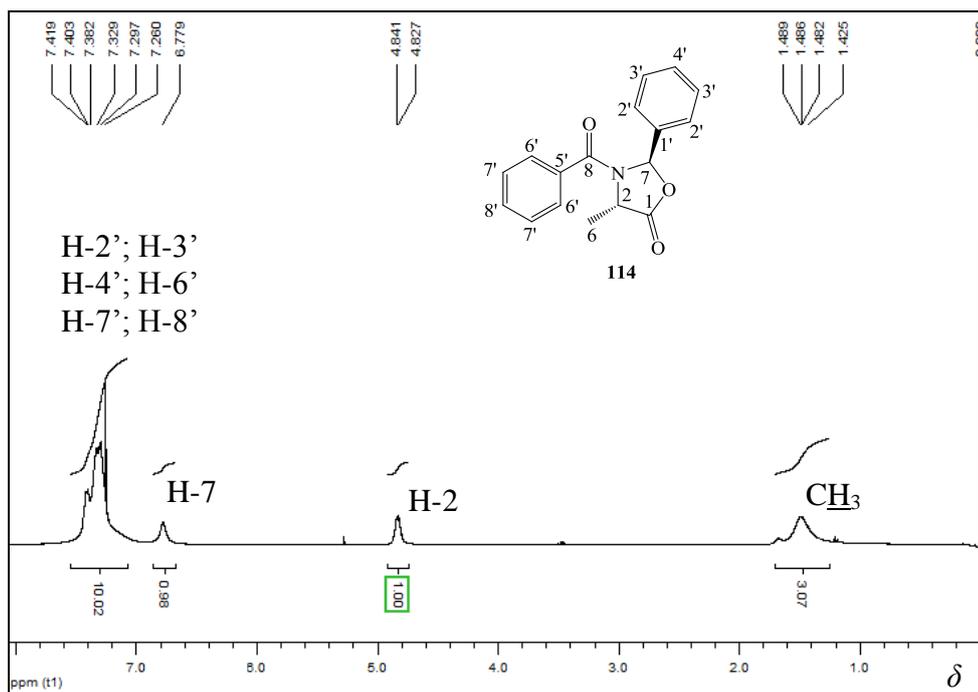


Figura 54 – Espectro de RMN de ^1H do composto **114** (400 MHz, CDCl_3).

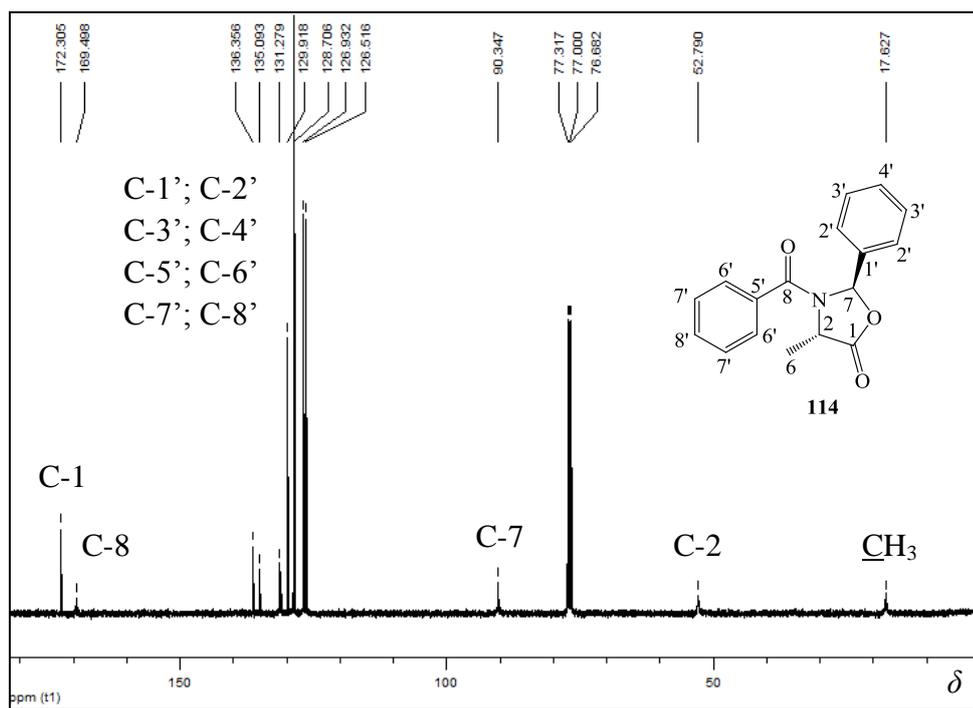


Figura 55 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** (100,64 MHz, CDCl_3).

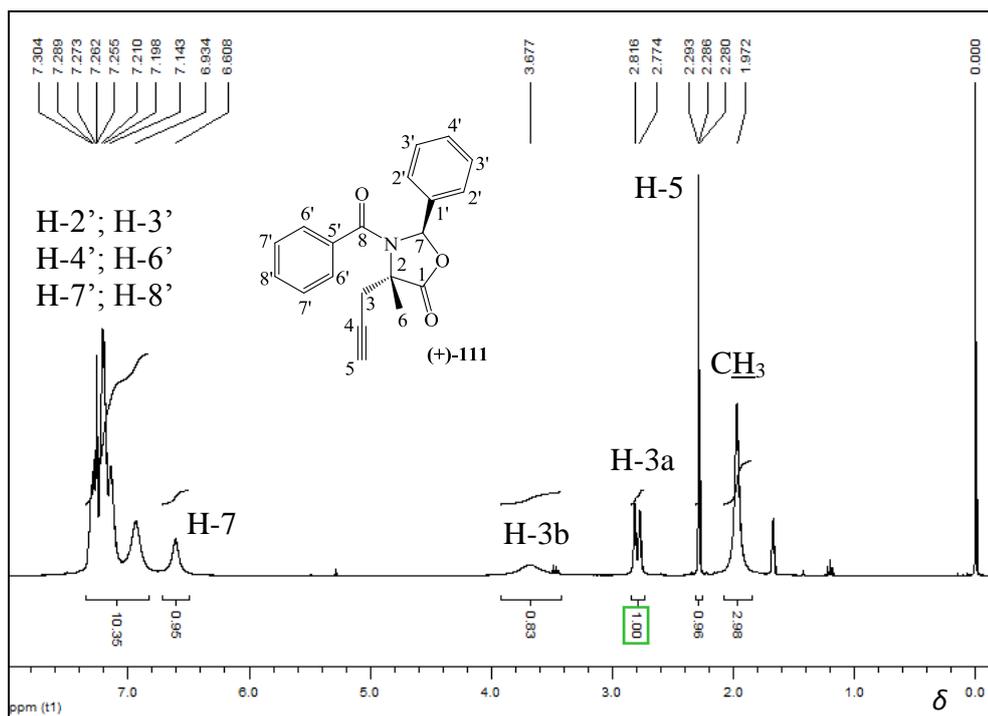


Figura 56 – Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-111 (400 MHz, CDCl_3).

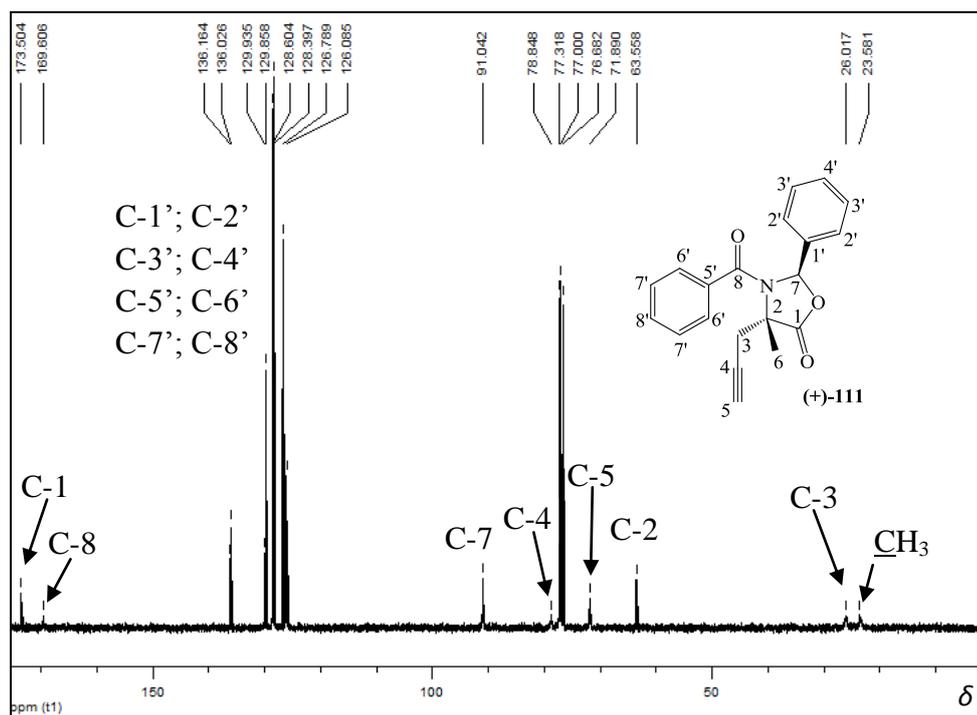


Figura 57 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-111 (100,64 MHz, CDCl_3).

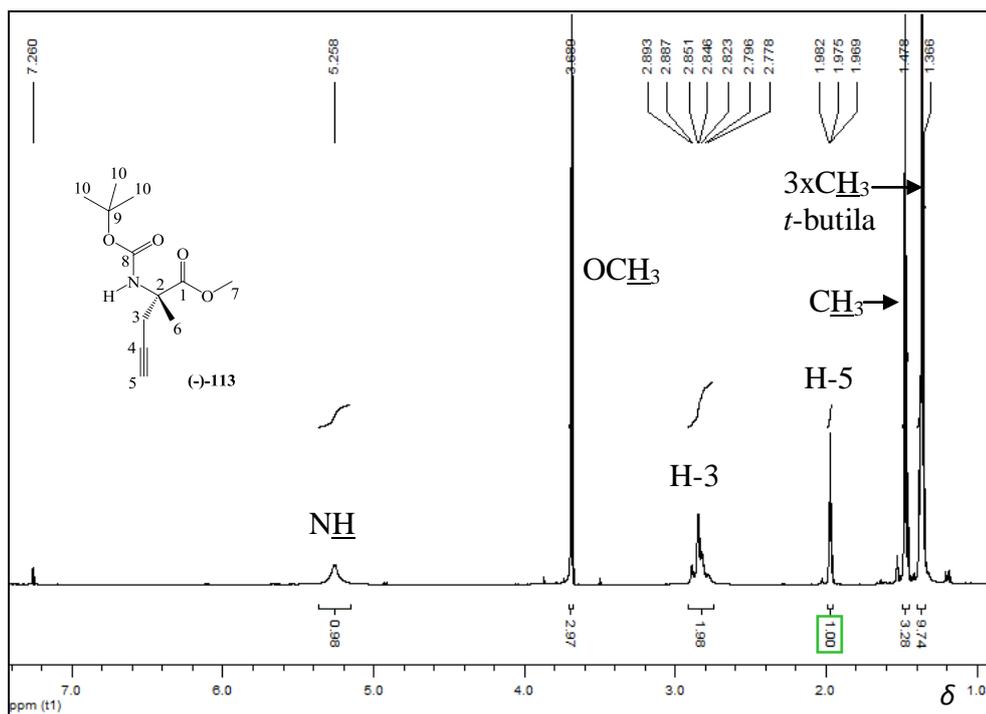


Figura 58 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-113 (400 MHz, CDCl_3).

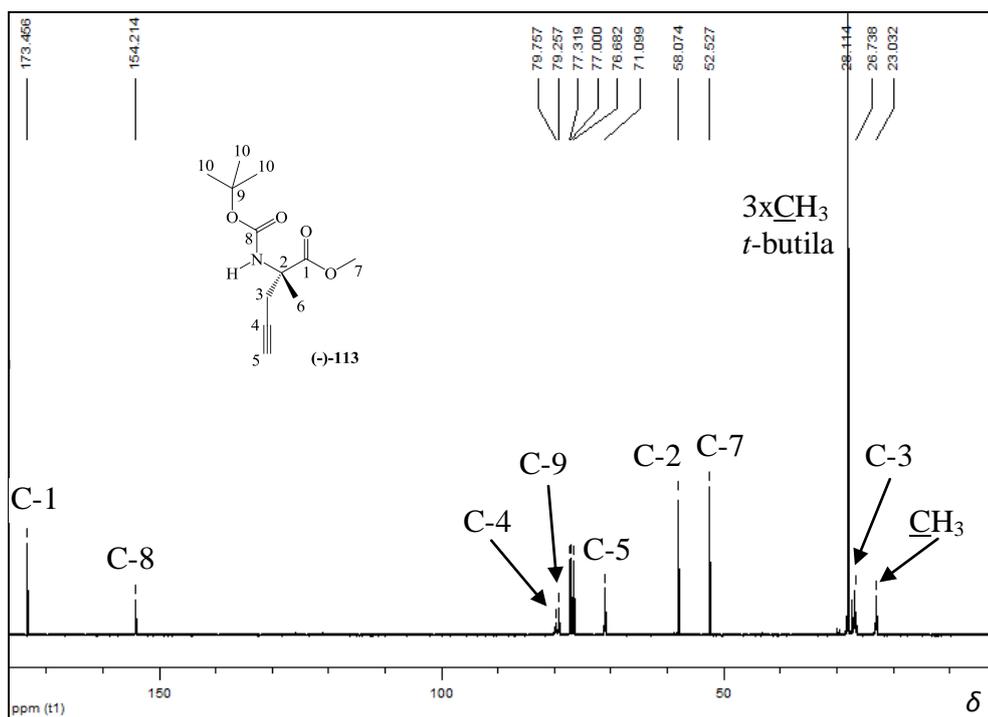


Figura 59 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-113 (100,64 MHz, CDCl_3).

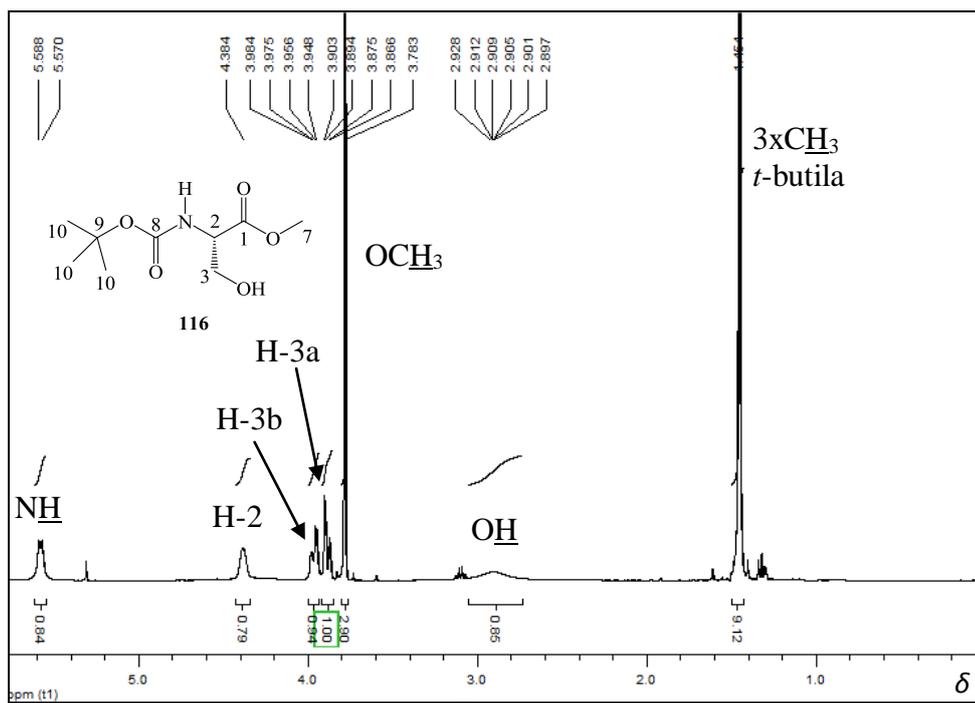


Figura 60 – Espectro de RMN de ^1H do composto **116** (400 MHz, CDCl_3).

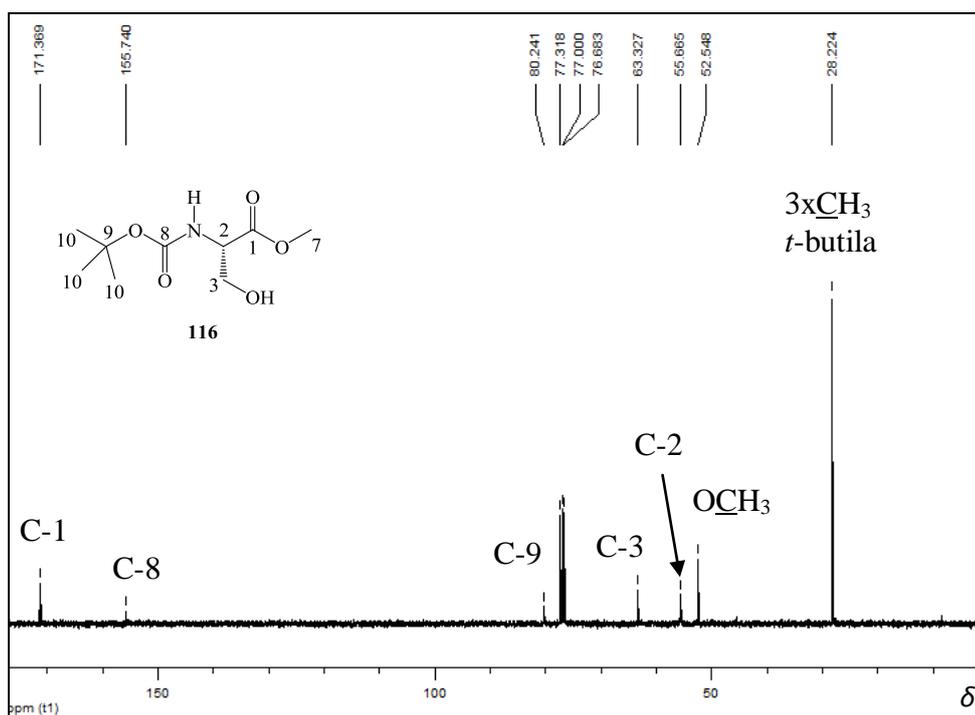


Figura 61 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **116** (100,64 MHz, CDCl_3).

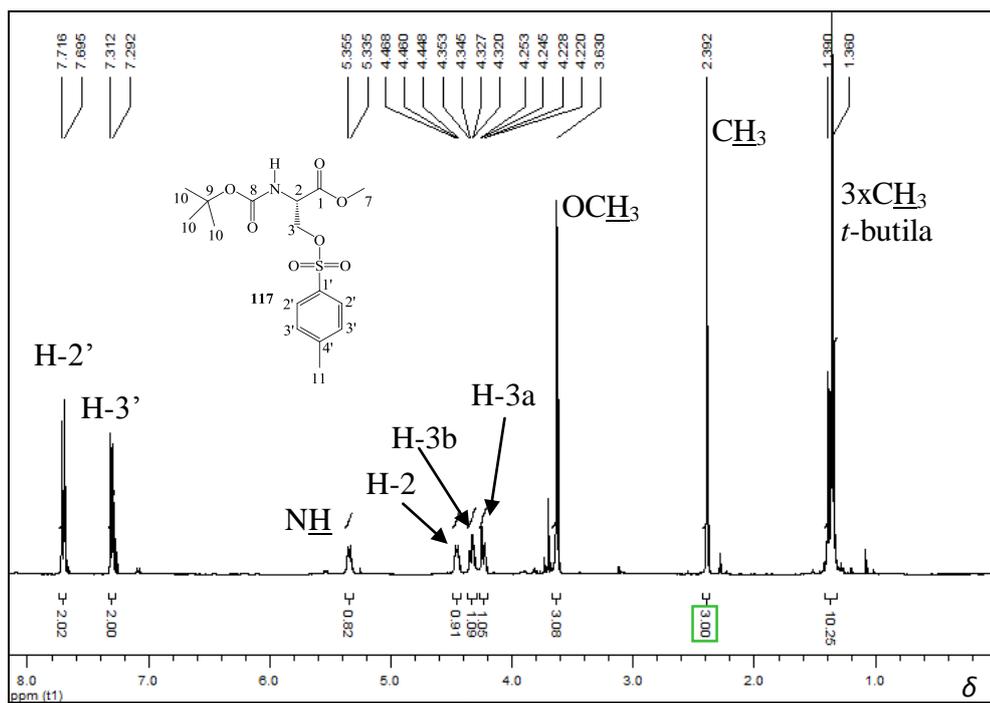


Figura 62 – Espectro de RMN de ^1H do composto **117** (400 MHz, CDCl_3).

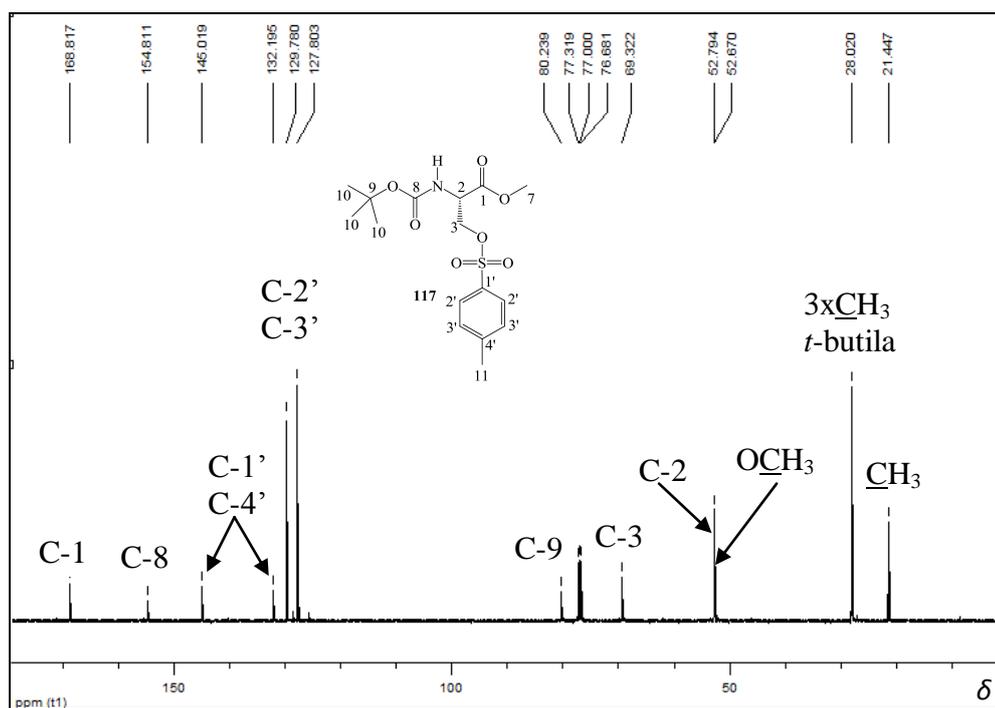


Figura 63 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **117** (100,64 MHz, CDCl_3).

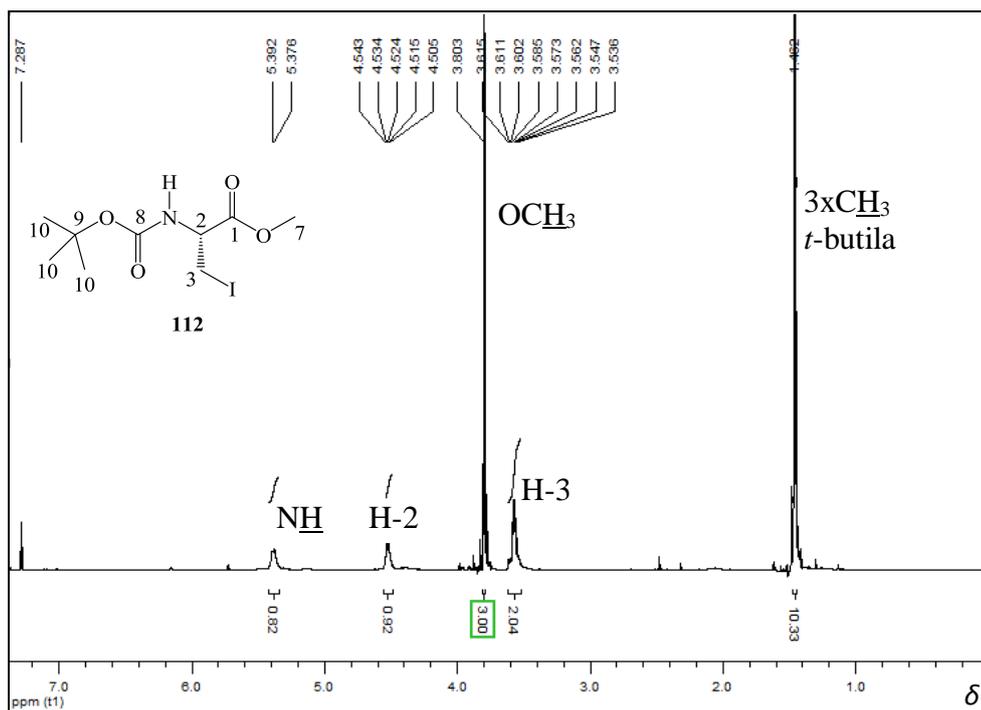


Figura 64 – Espectro de RMN de ¹H do composto **112** (400 MHz, CDCl₃).

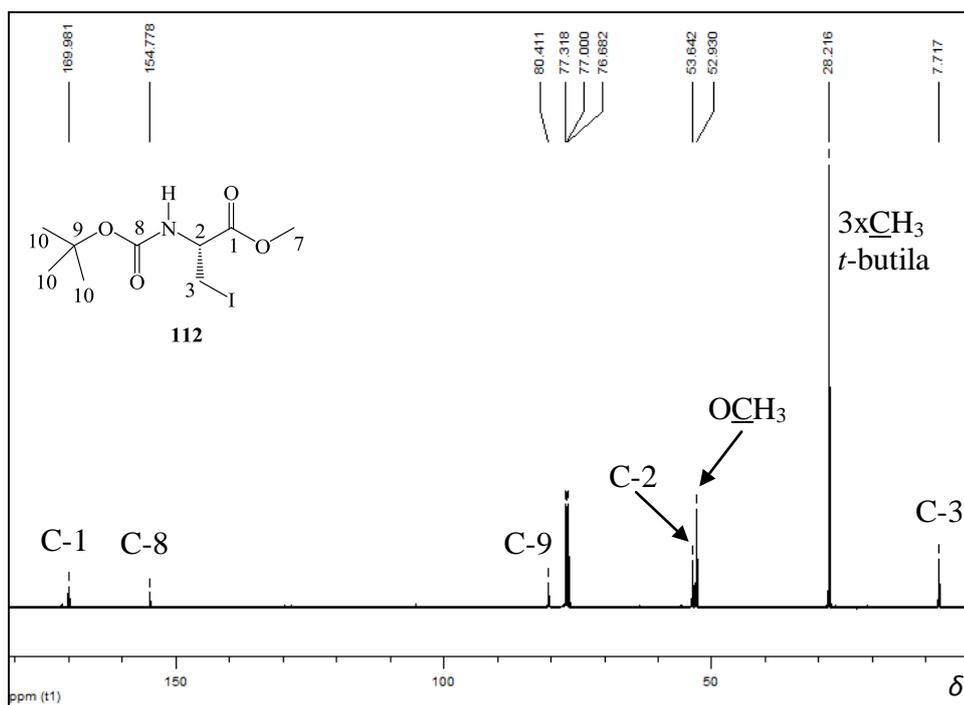


Figura 65 – Espectro de RMN de ¹³C do composto **112** (100,64 MHz, CDCl₃).

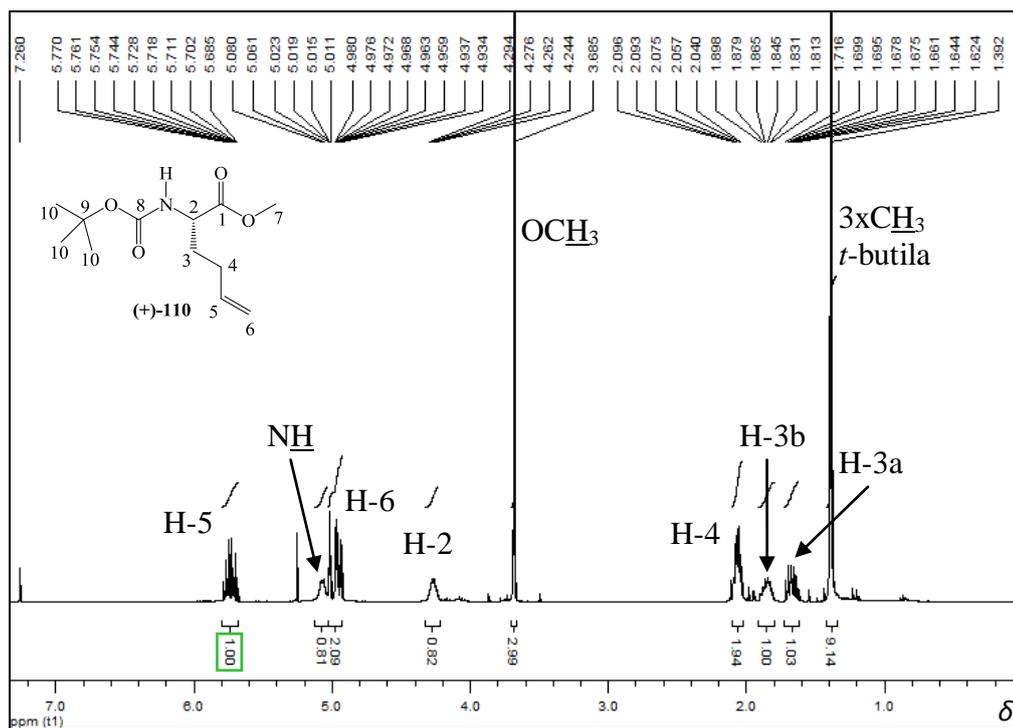


Figura 66 – Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-110 (400 MHz, CDCl_3).

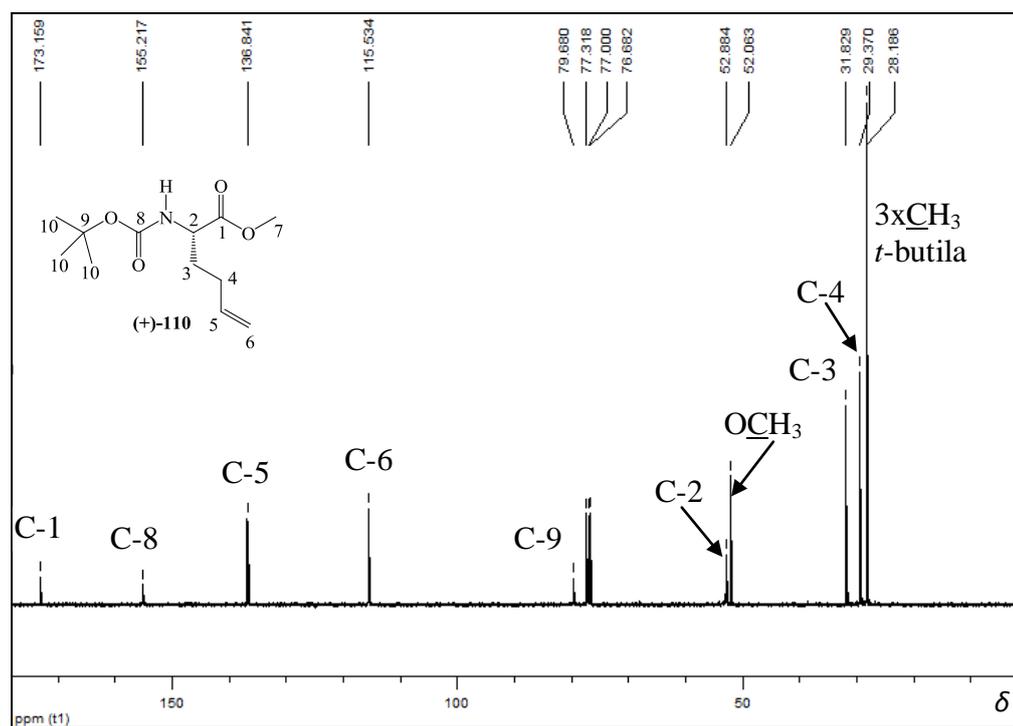


Figura 67 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-110 (100,64 MHz, CDCl_3).

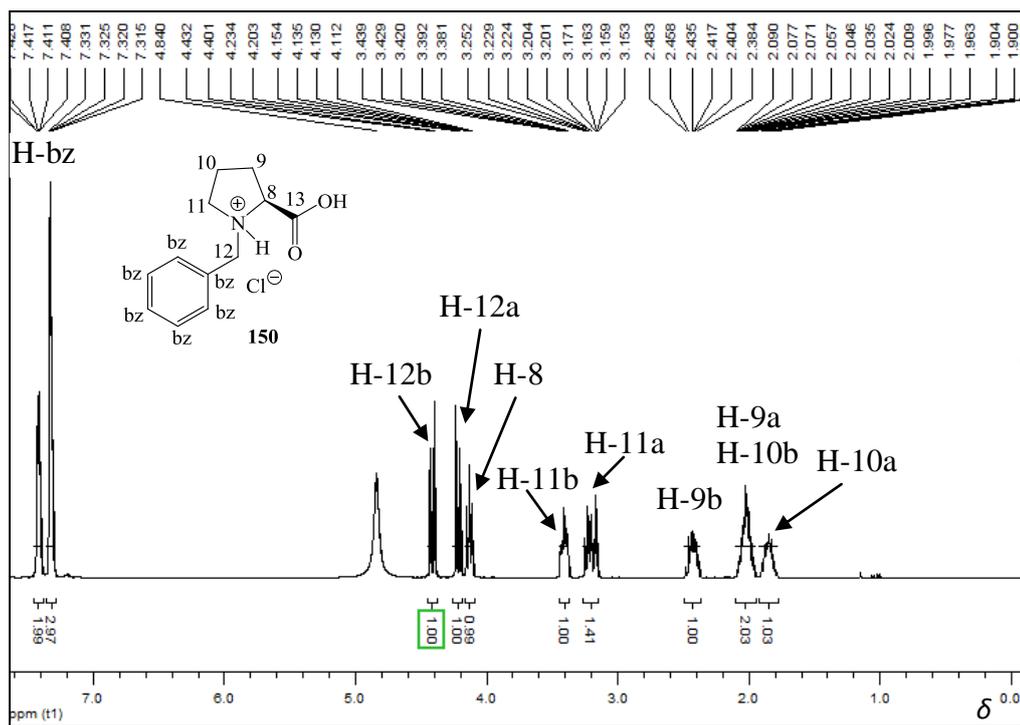


Figura 68 – Espectro de RMN de ^1H do composto **150** (400 MHz, CD_3OD).

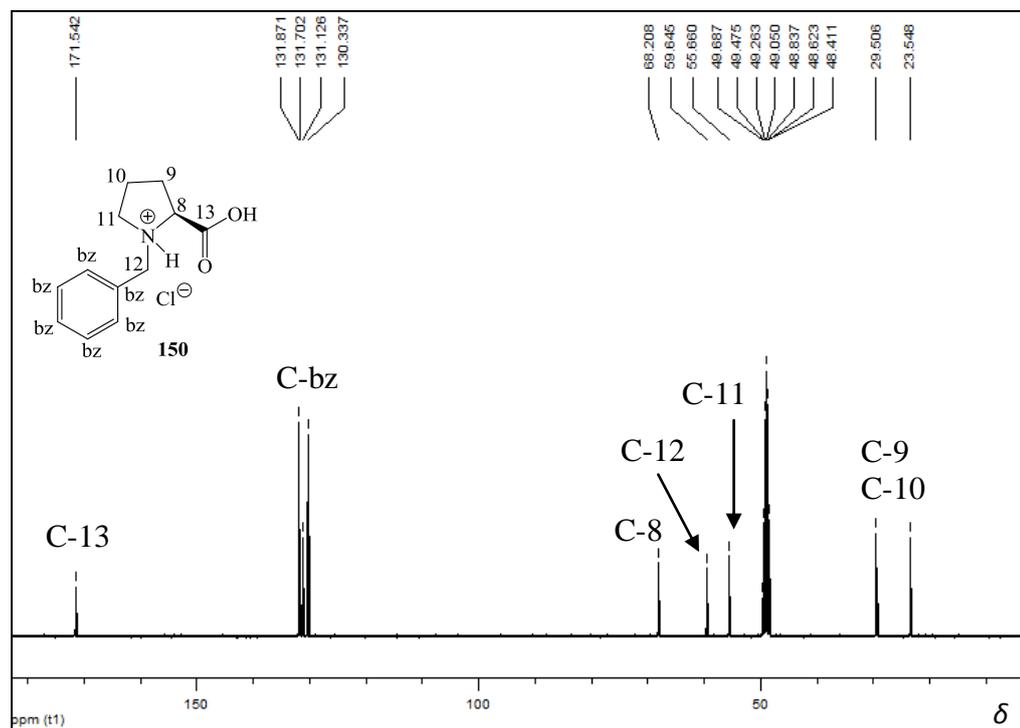


Figura 69 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **150** (100,64 MHz, CD_3OD).

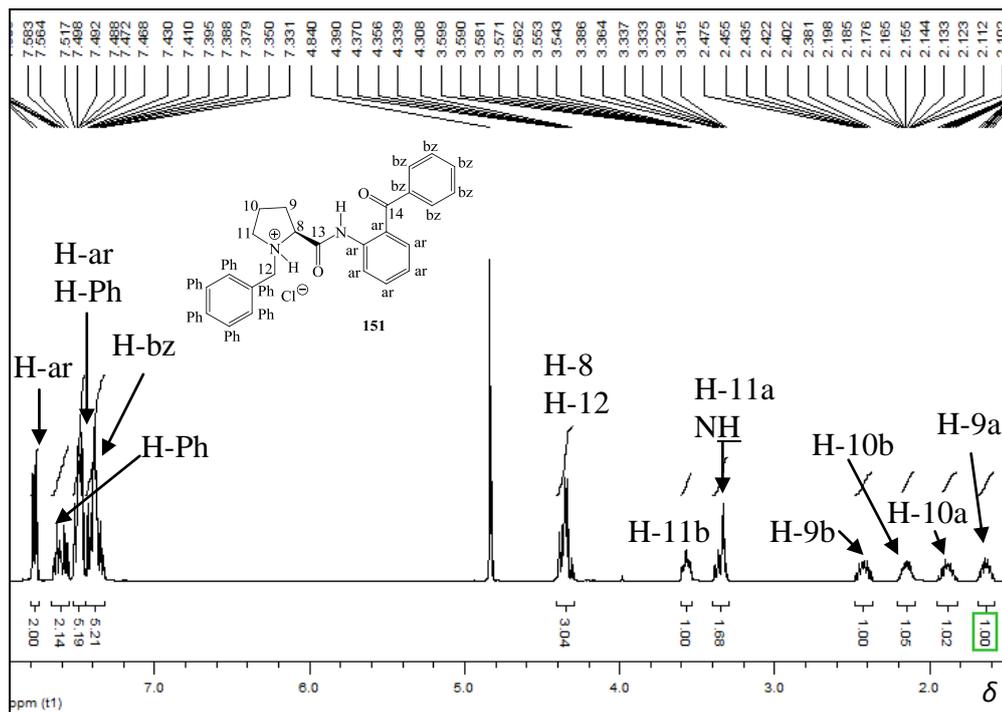


Figura 70 – Espectro de RMN de ^1H do composto **151** (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$).

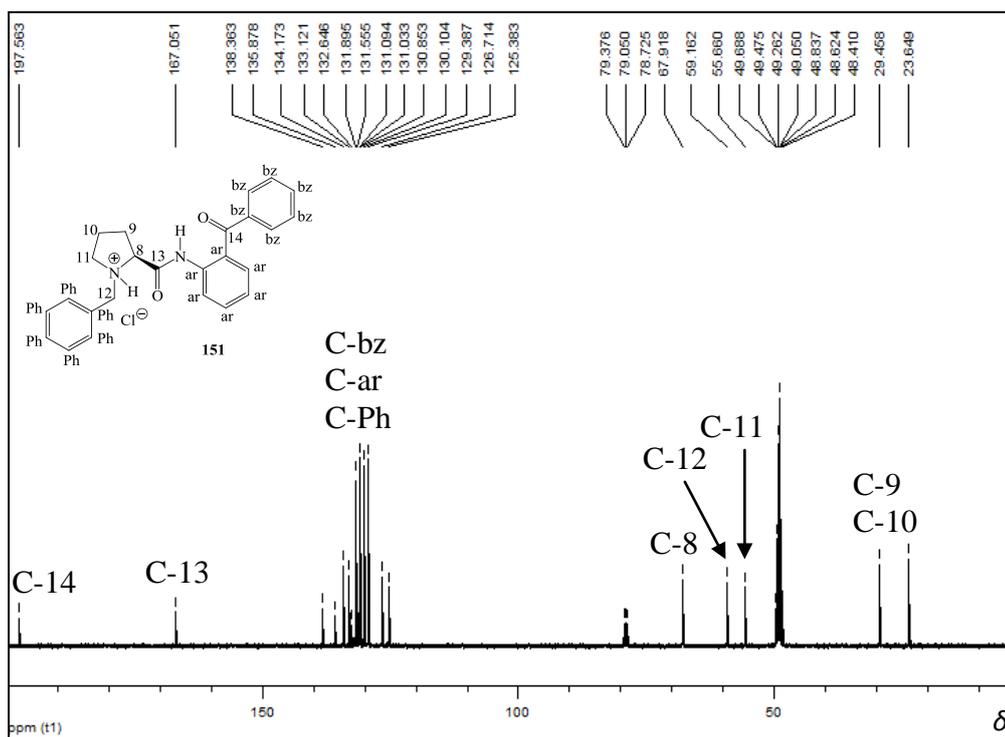


Figura 71 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **151** (100,64 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$).

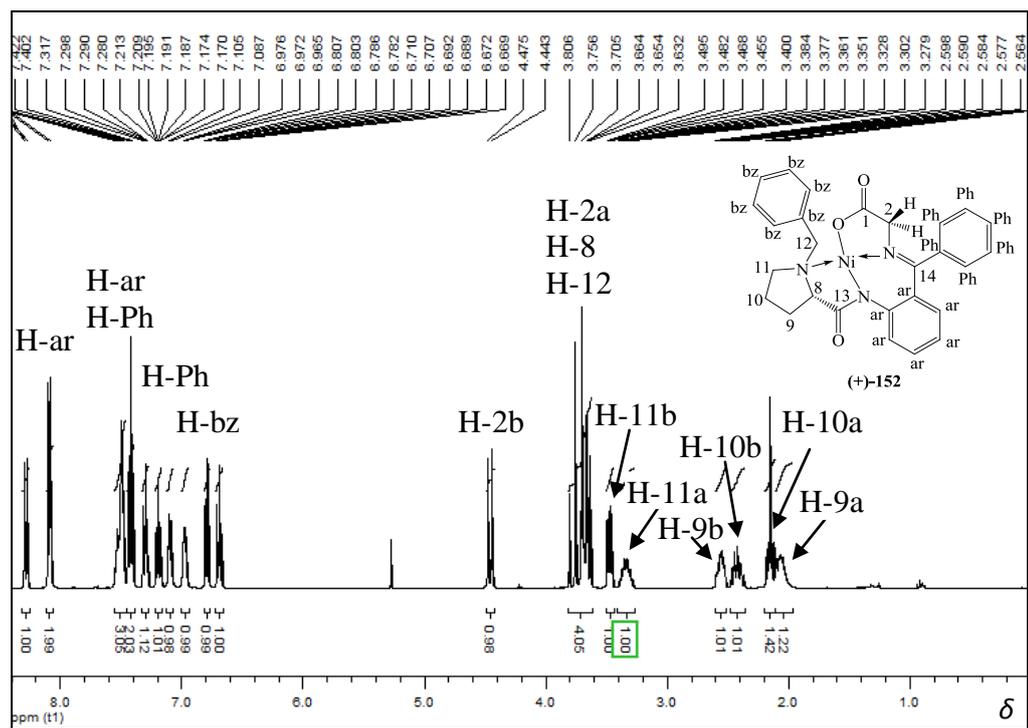


Figura 72 – Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-152 (400 MHz, CDCl_3).

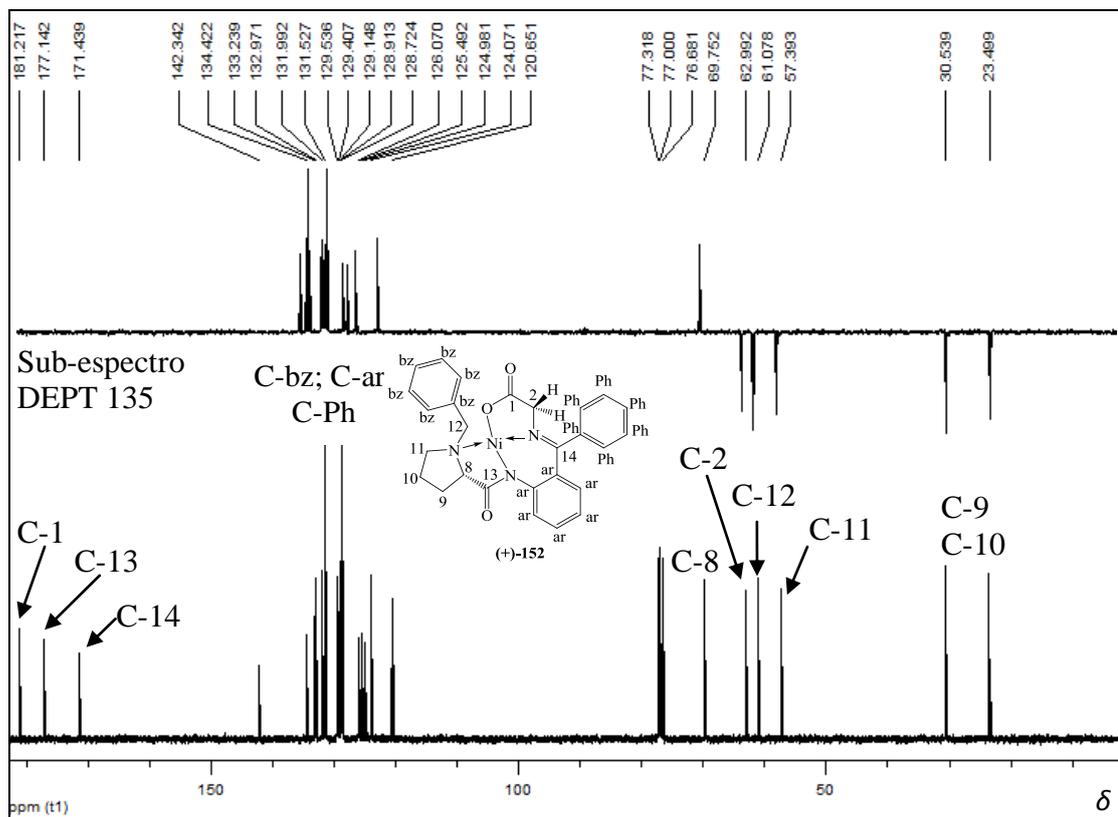


Figura 73 – Espectro de RMN de ^{13}C e sub-espectro DEPT 135 do composto (+)-152 (100,64 MHz, CDCl_3).

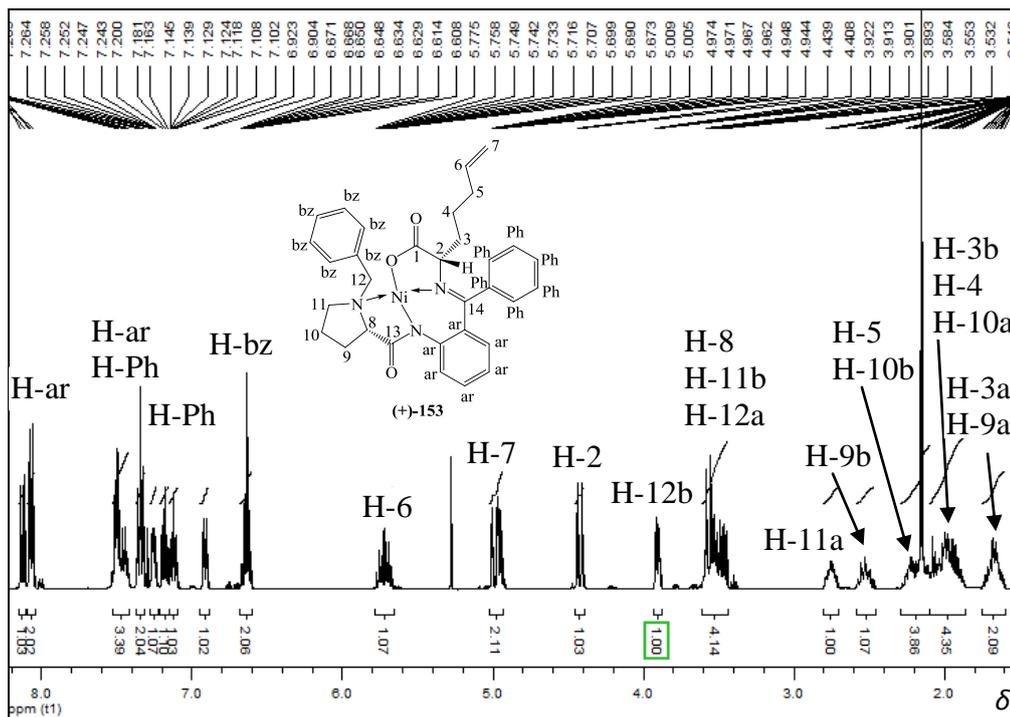


Figura 74 – Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-153 (400 MHz, CDCl_3).

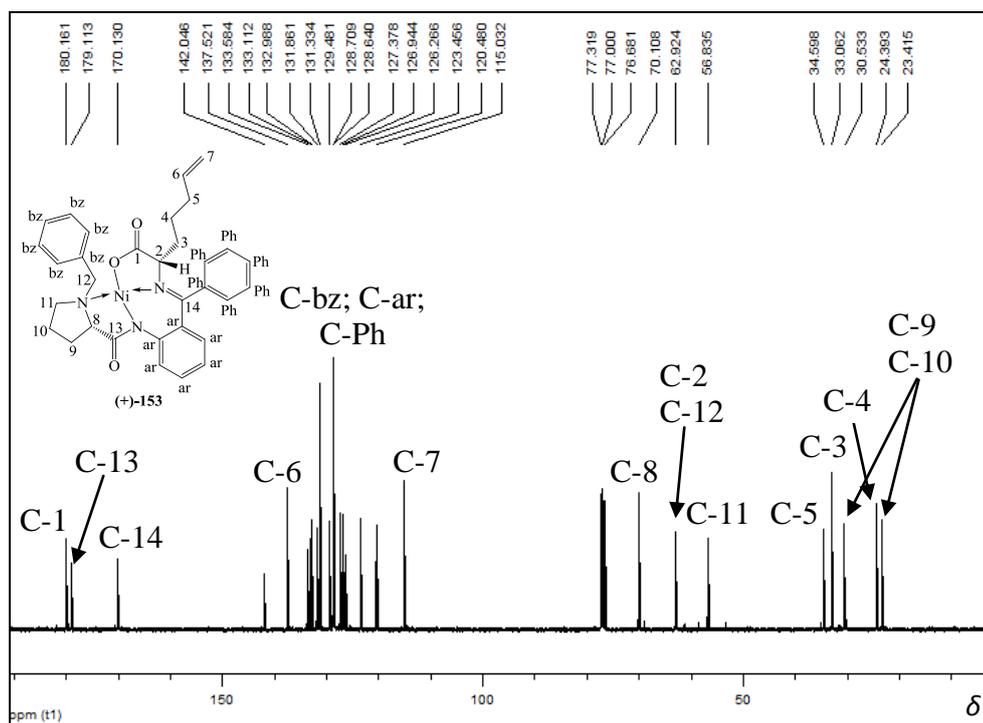


Figura 75 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-153 (100,64 MHz, CDCl_3).

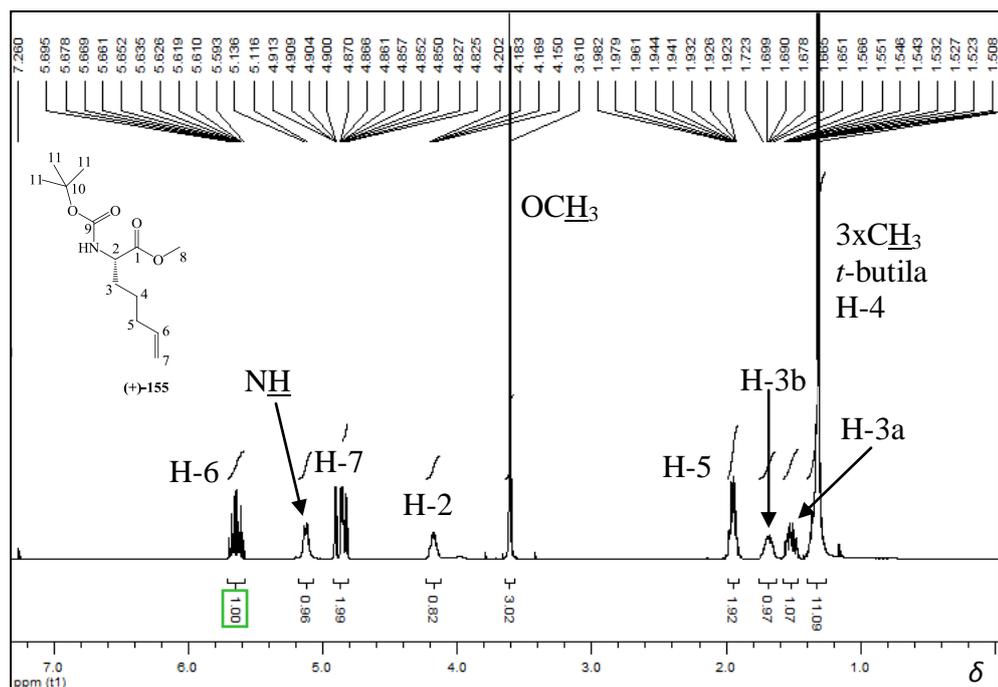


Figura 76 – Espectro de RMN de ^1H do composto (+)-155 (400 MHz, CDCl_3).

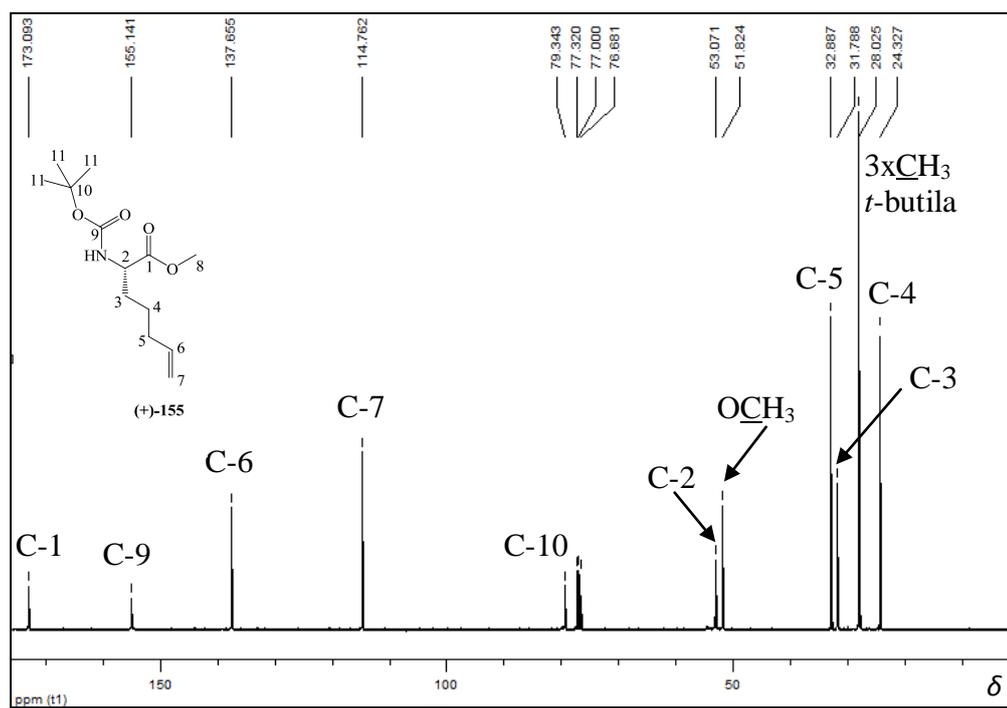


Figura 77 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (+)-155 (100,64 MHz, CDCl_3).

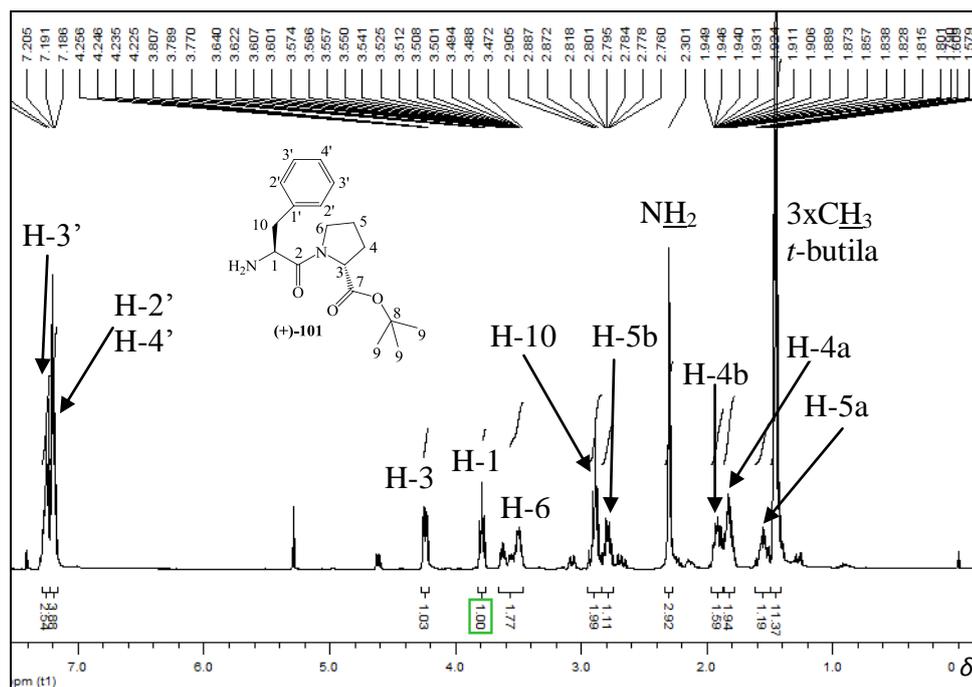


Figura 78 – Espectro de RMN de ¹H do composto (+)-101 (400 MHz, CDCl₃).

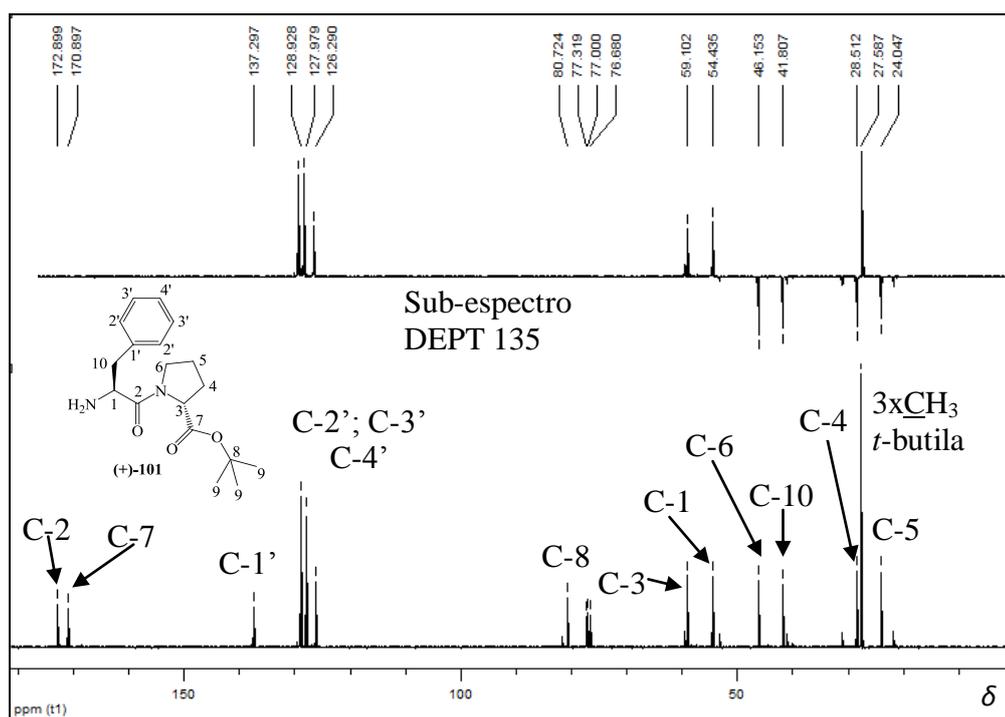


Figura 79 – Espectro de RMN de ¹³C e sub-espectro DEPT 135 do composto (+)-101 (100,64 MHz, CDCl₃).

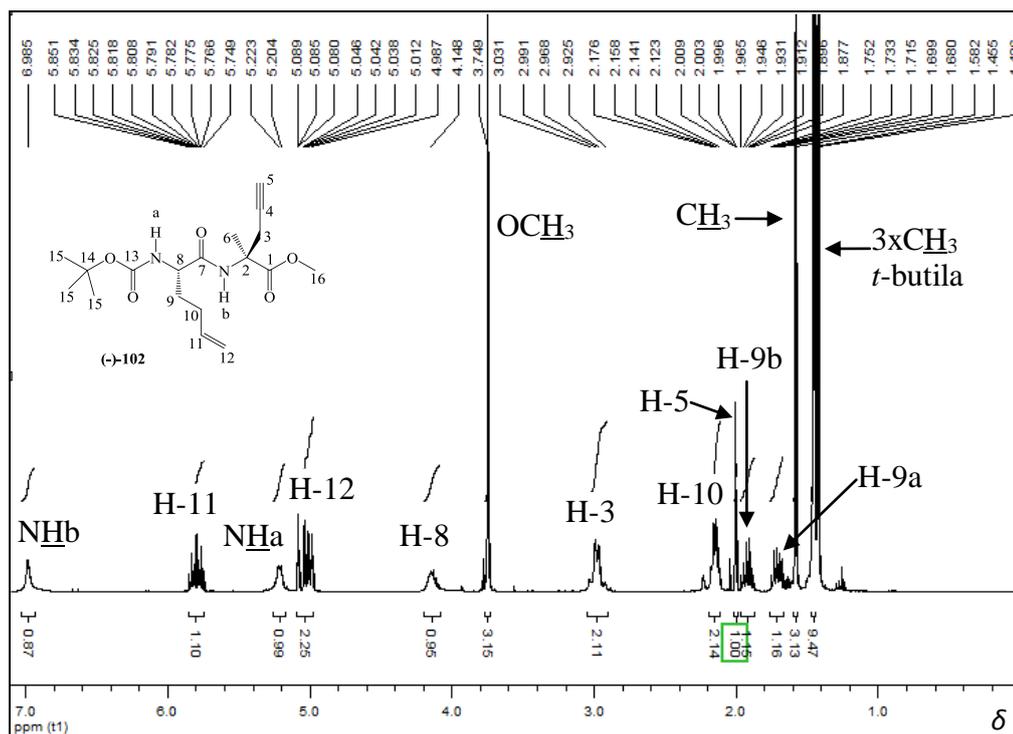


Figura 80 – Espectro de RMN de ¹H do composto (-)-102 (400 MHz, CDCl₃).

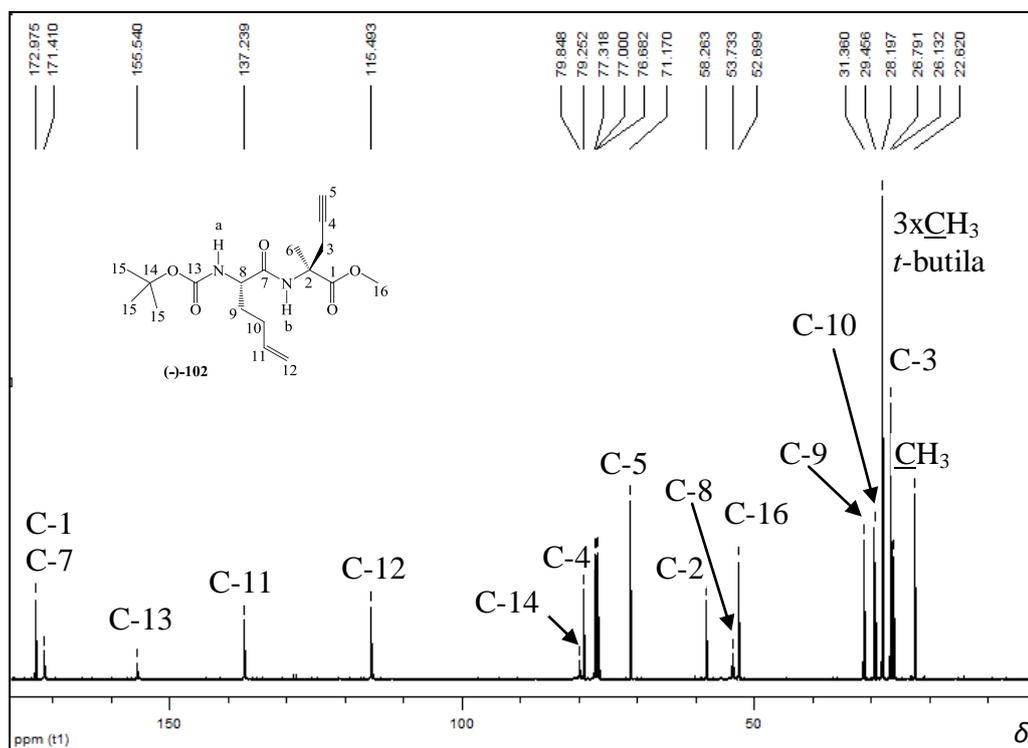


Figura 81 – Espectro de RMN de ¹³C do composto (-)-102 (100,64 MHz, CDCl₃).

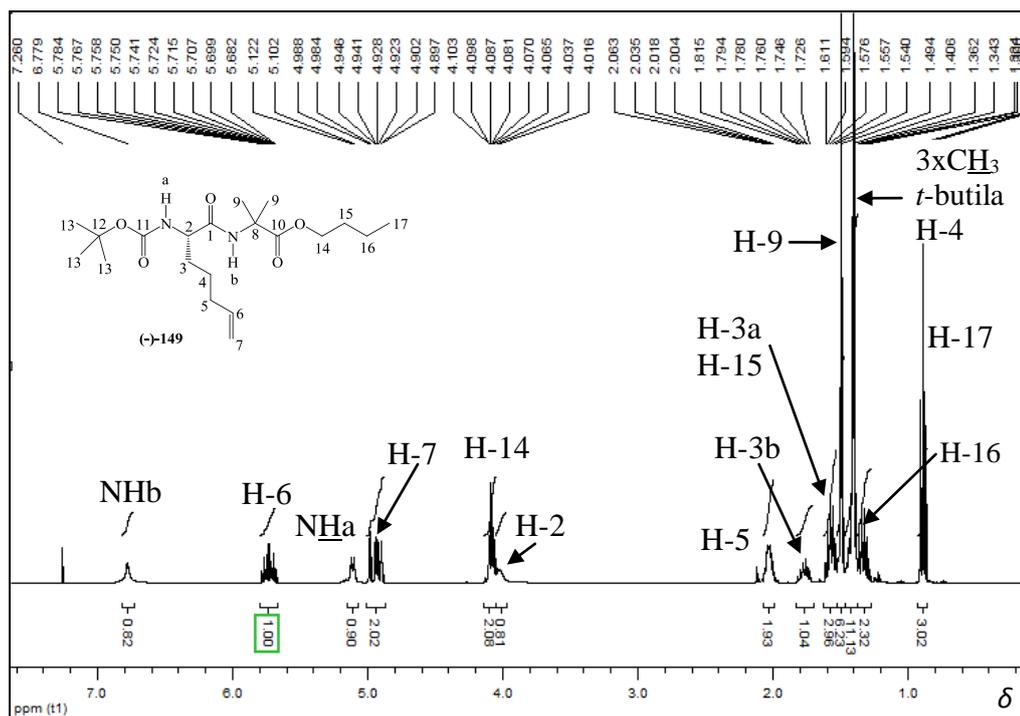


Figura 82 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-149 (400 MHz, CDCl_3).

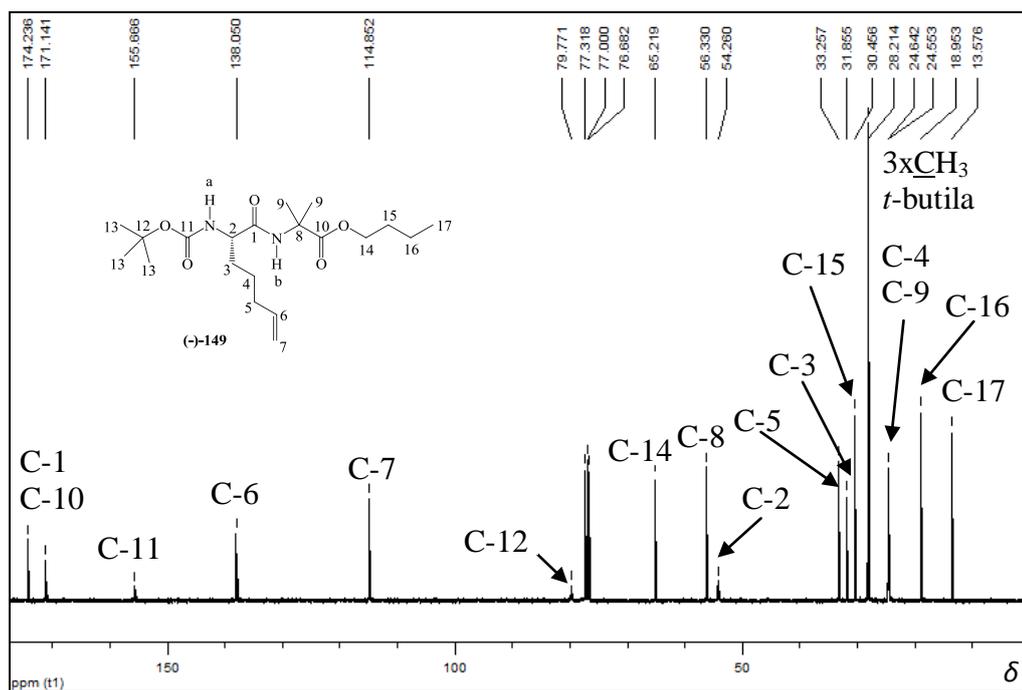


Figura 83 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-149 (100,64 MHz, CDCl_3).

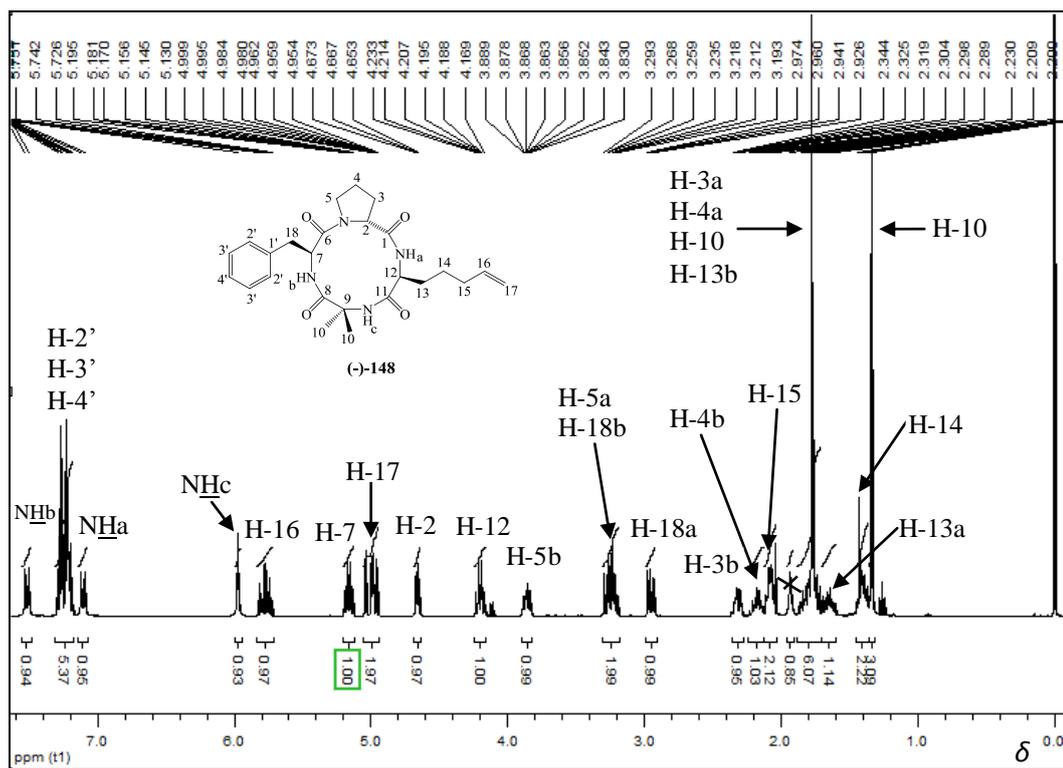


Figura 86 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-148 (400 MHz, CDCl_3).

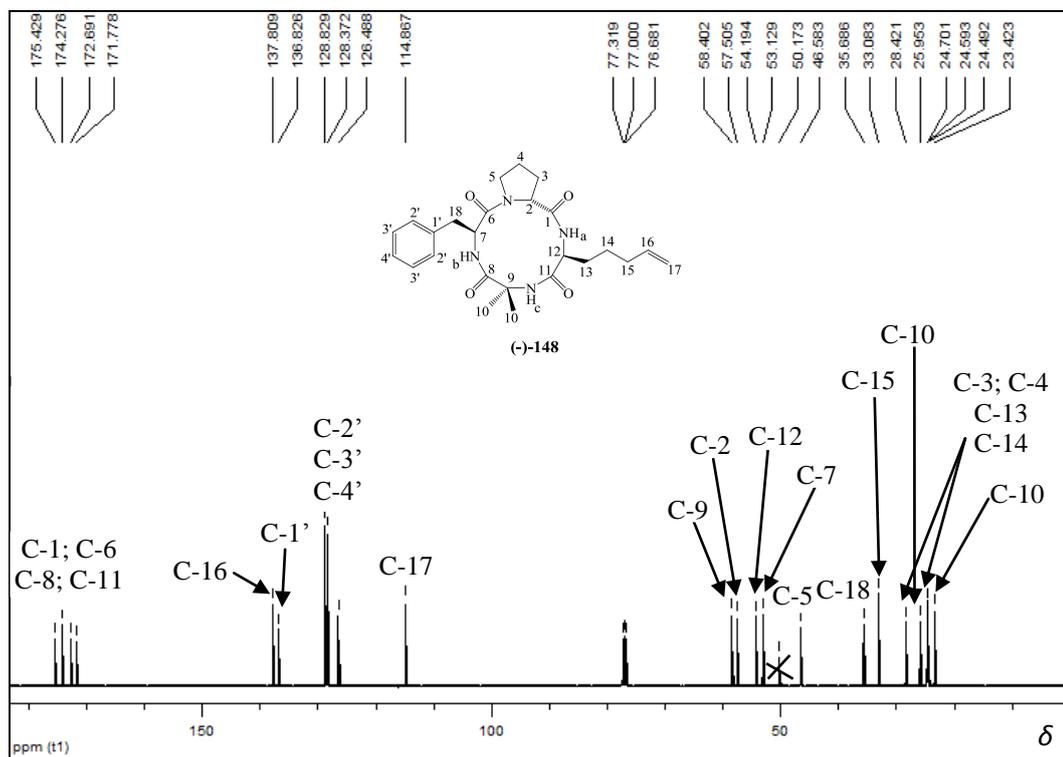


Figura 87 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-148 (100,64 MHz, CDCl_3).

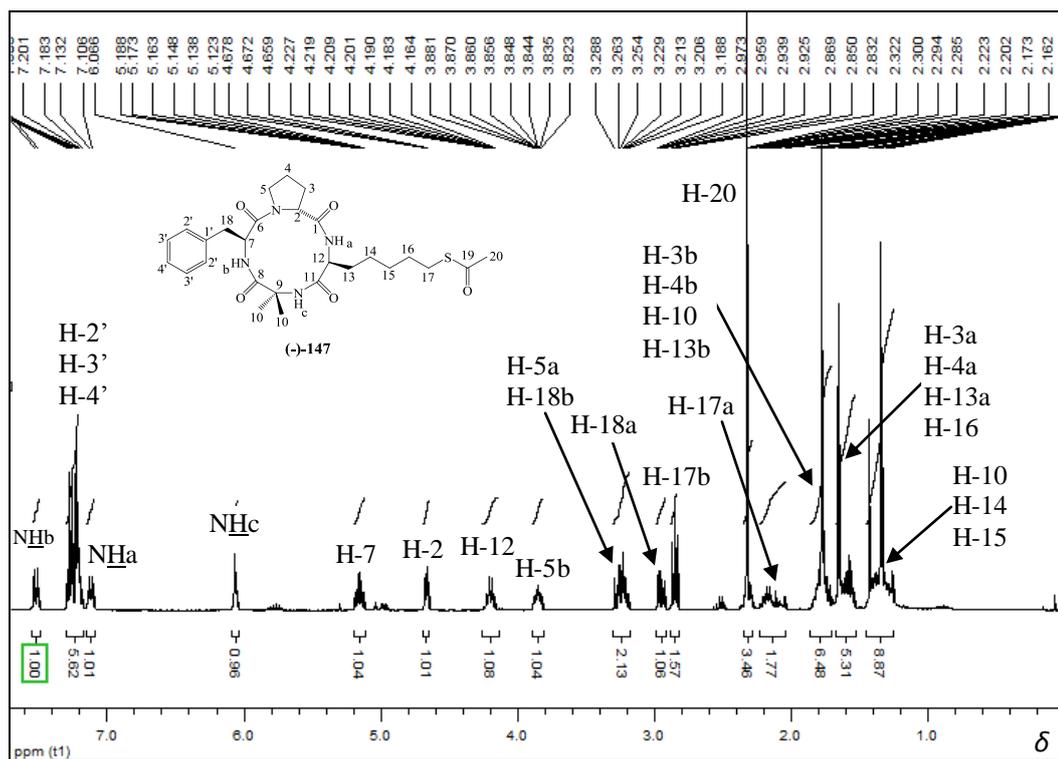


Figura 88 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-147 (400 MHz, CDCl_3).

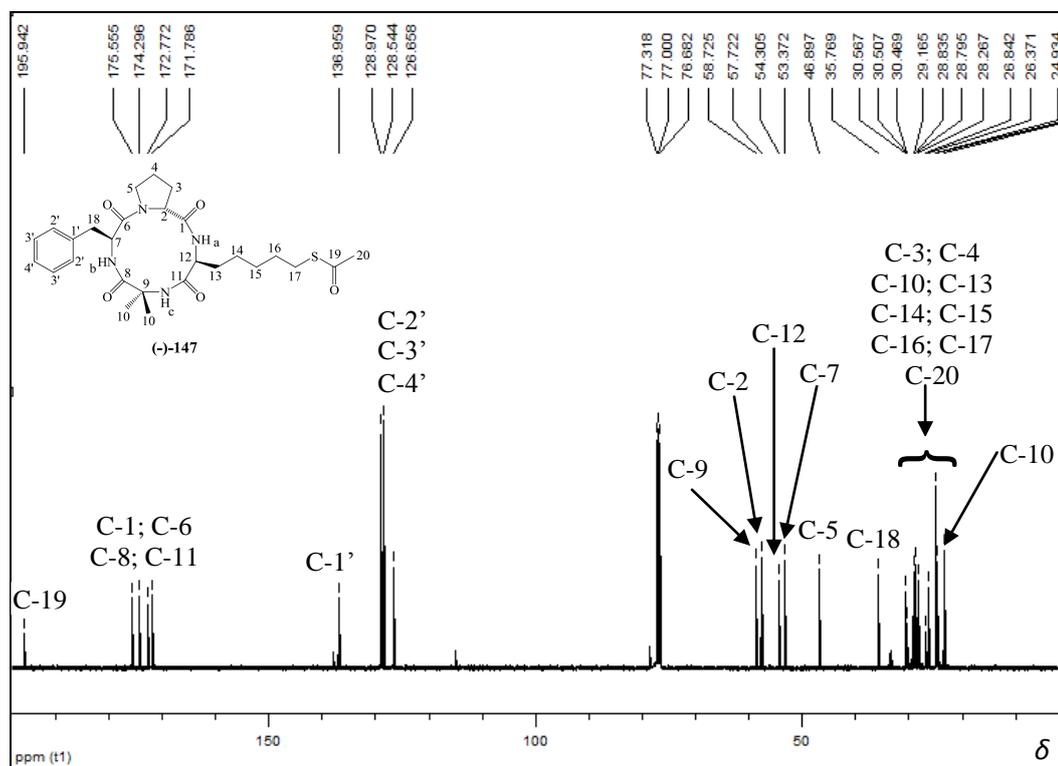


Figura 89 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-147 (100,64 MHz, CDCl_3).

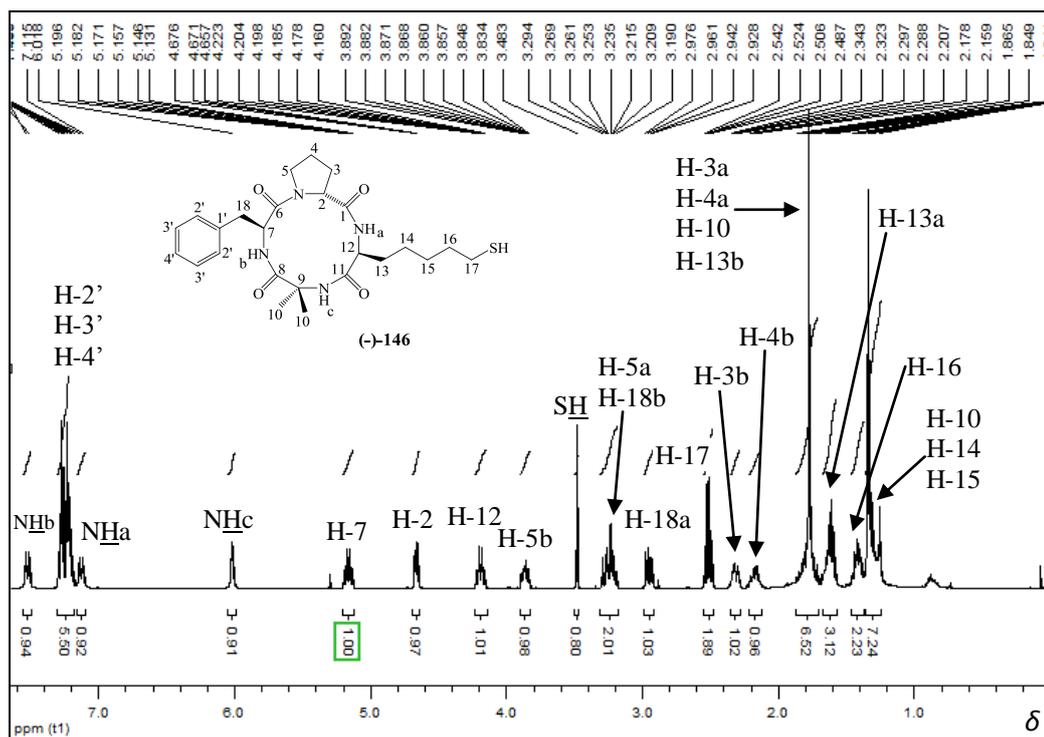


Figura 90 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-146 (400 MHz, CDCl_3).

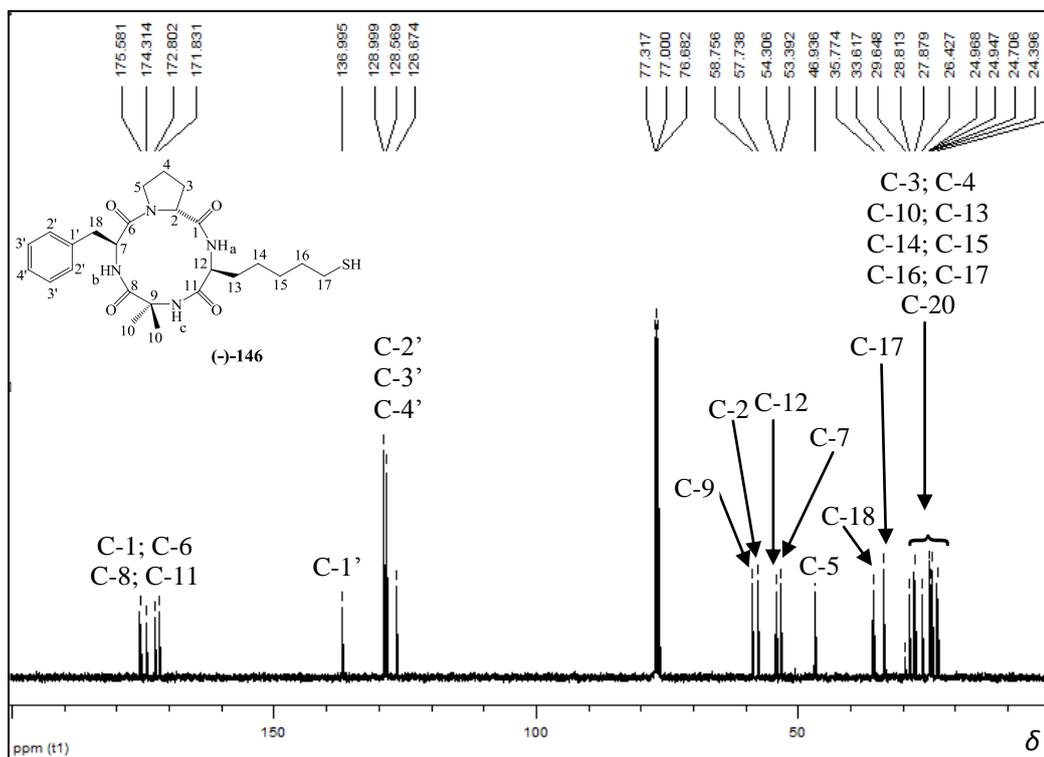


Figura 91 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-146 (100,64 MHz, CDCl_3).

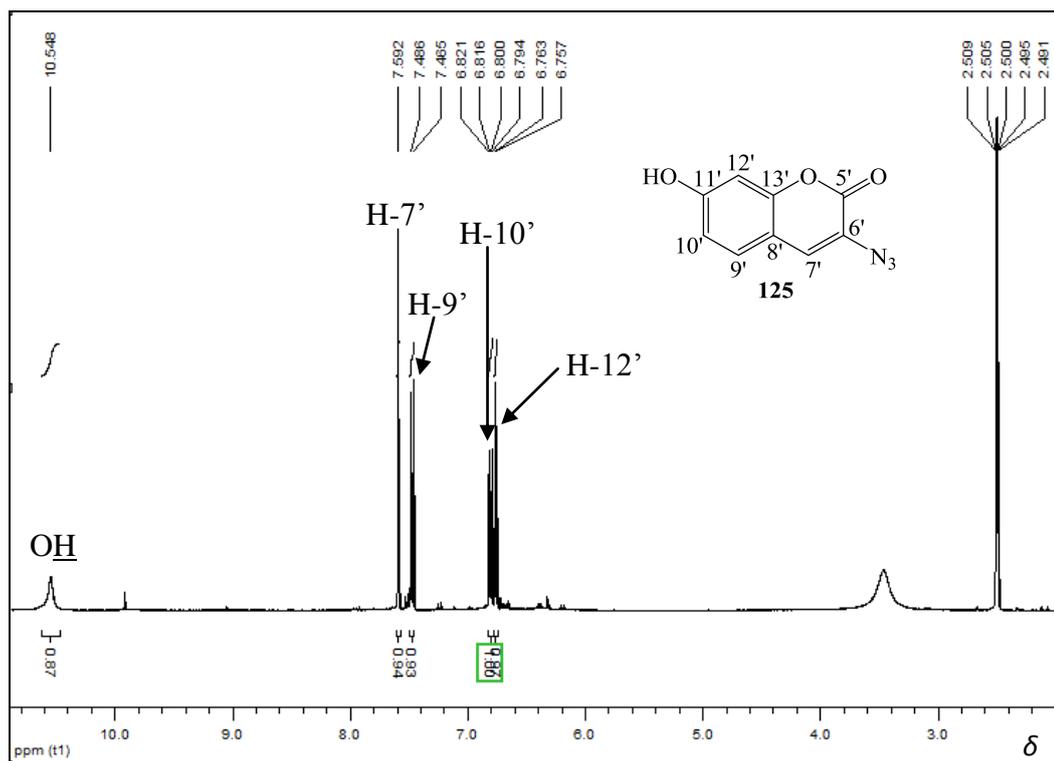


Figura 92 – Espectro de RMN de ^1H do composto **125** (400 MHz, DMSO).

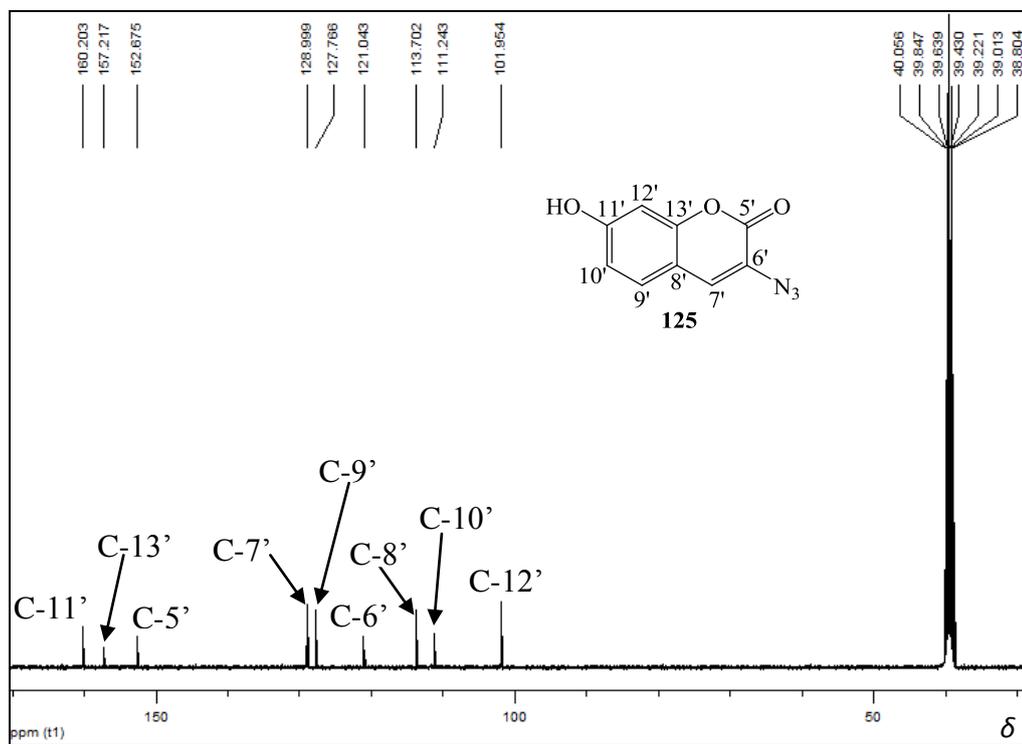


Figura 93 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **125** (100,64 MHz, DMSO).

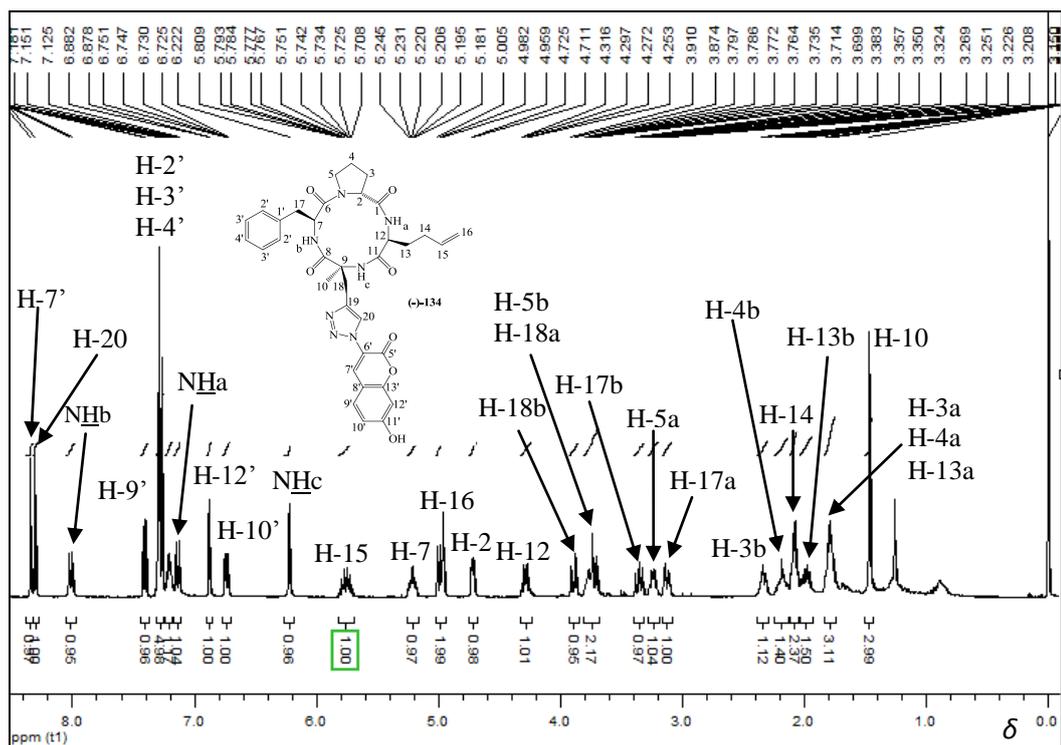


Figura 96 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-134 (400 MHz, CDCl_3).

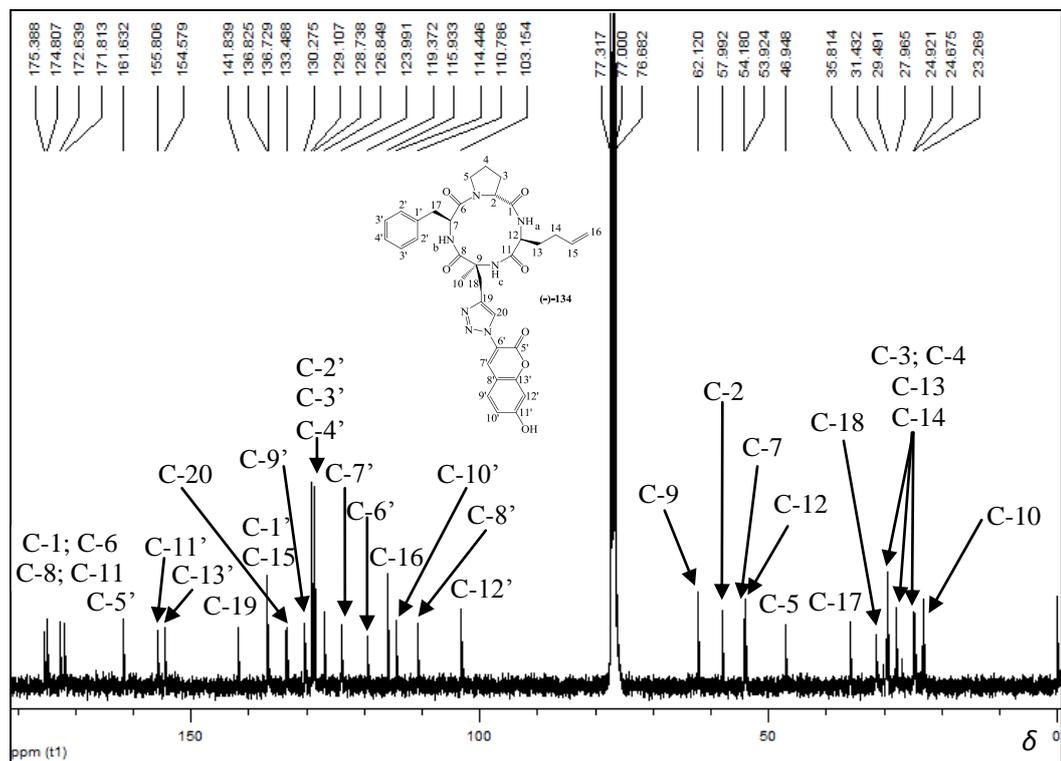


Figura 97 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-134 (100,64 MHz, CDCl_3).

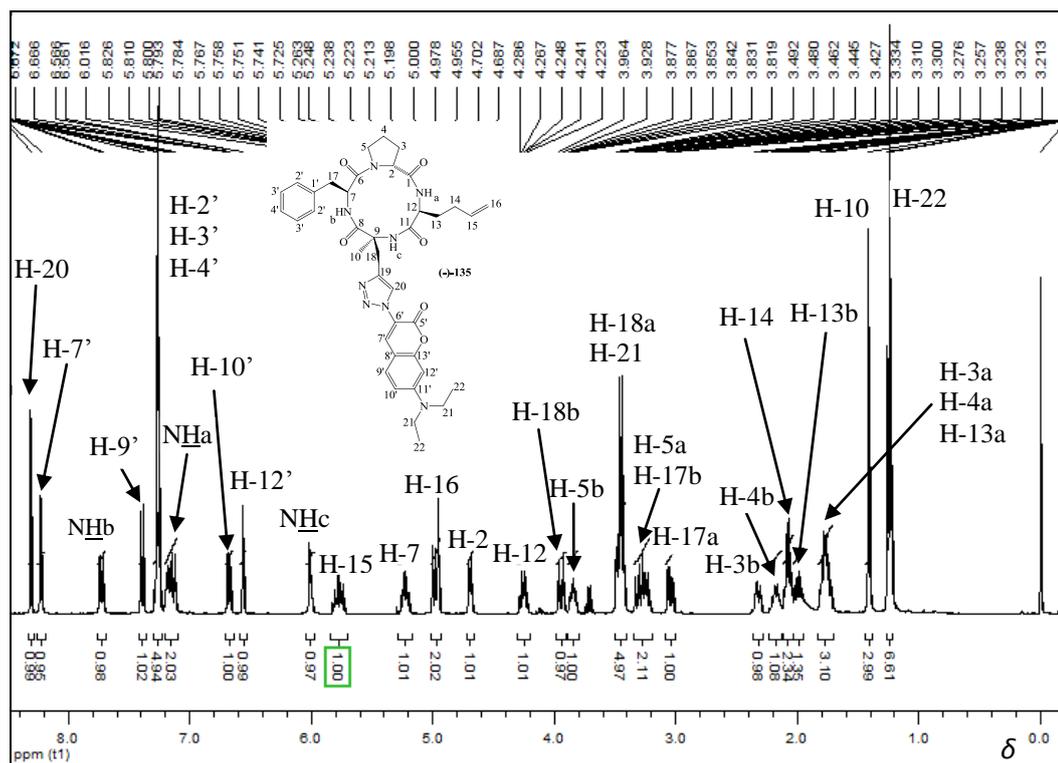


Figura 98 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-135 (400 MHz, CDCl_3).

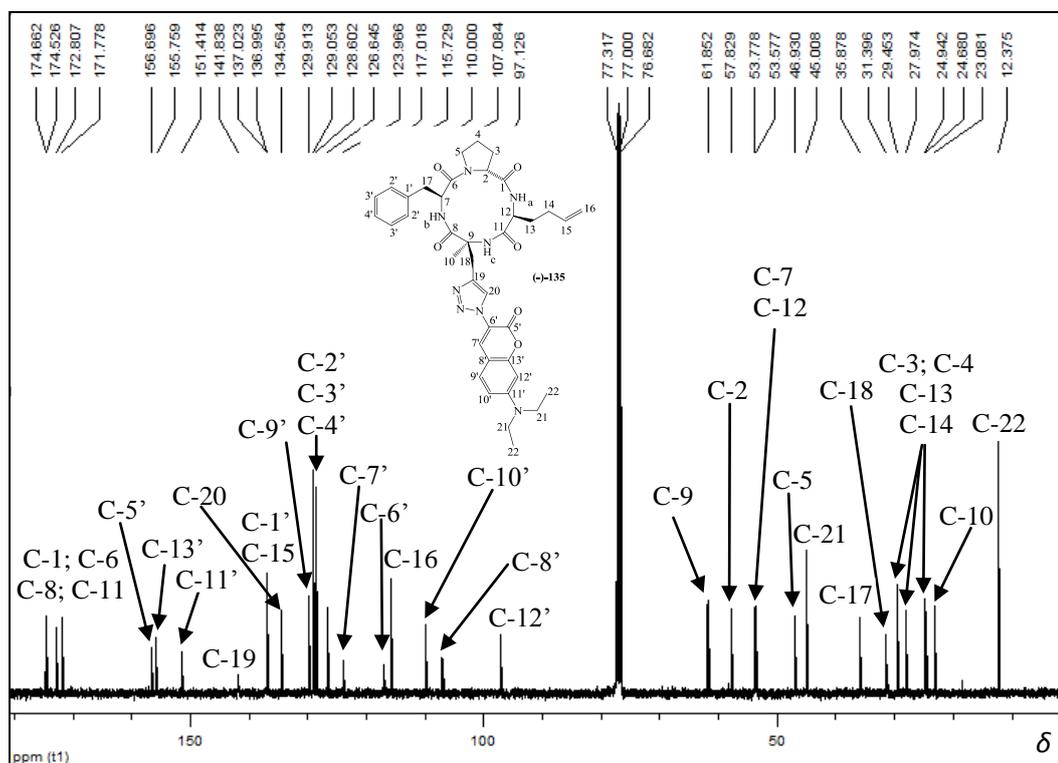


Figura 99 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-135 (100,64 MHz, CDCl_3).

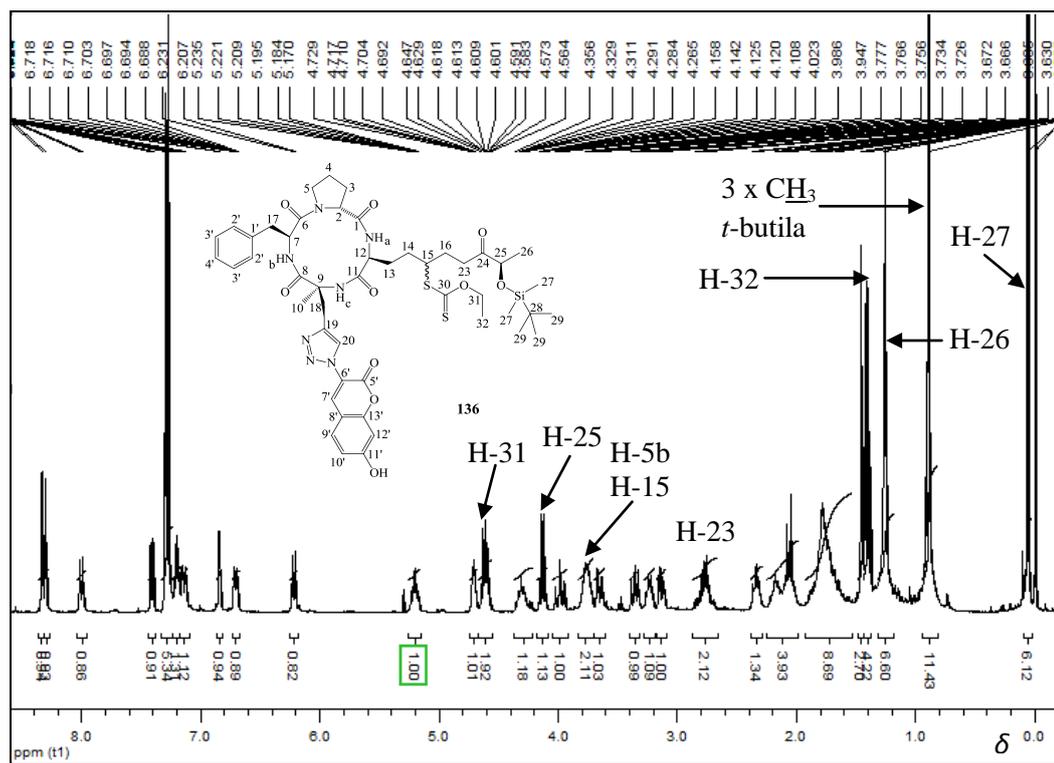


Figura 100 – Espectro de RMN de ^1H do composto **136** (400 MHz, CDCl_3).

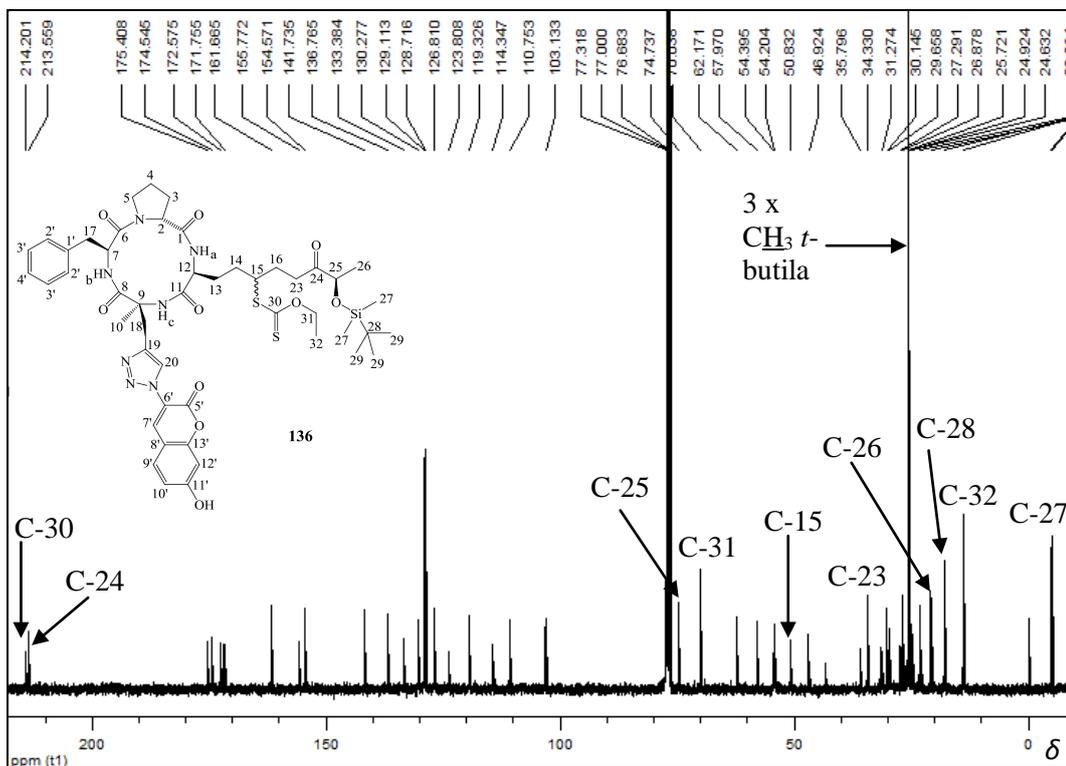


Figura 101 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **136** (100,64 MHz, CDCl_3).

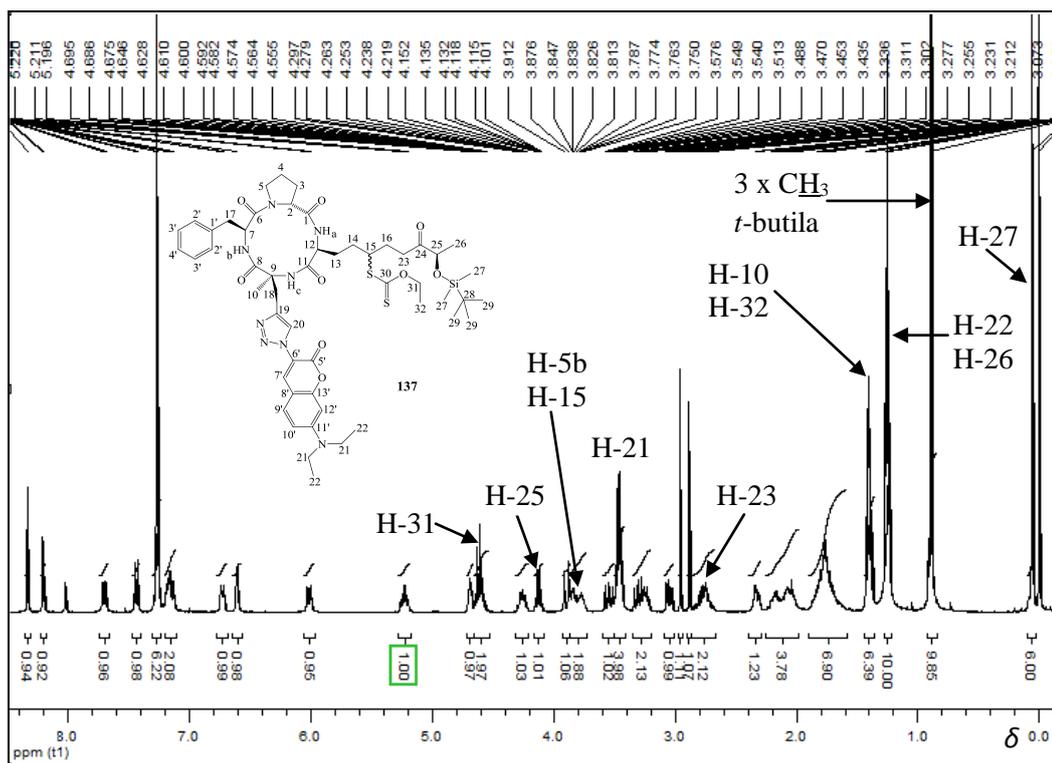
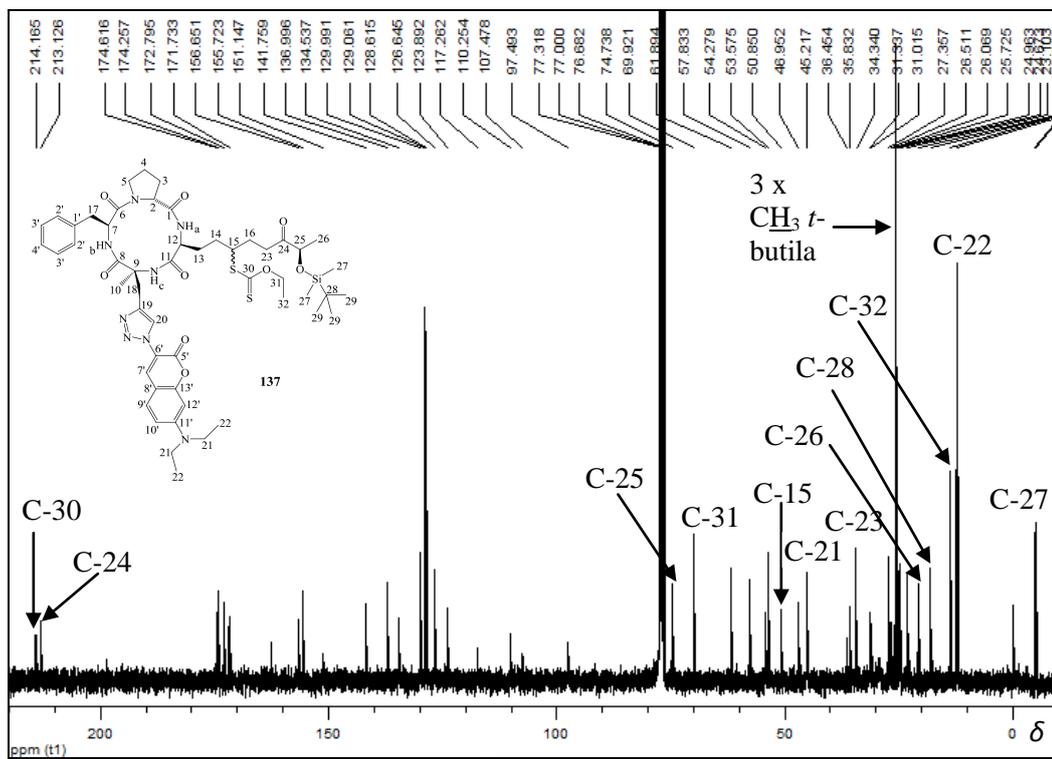


Figura 102 – Espectro de RMN de ^1H do composto **137** (400 MHz, CDCl_3).



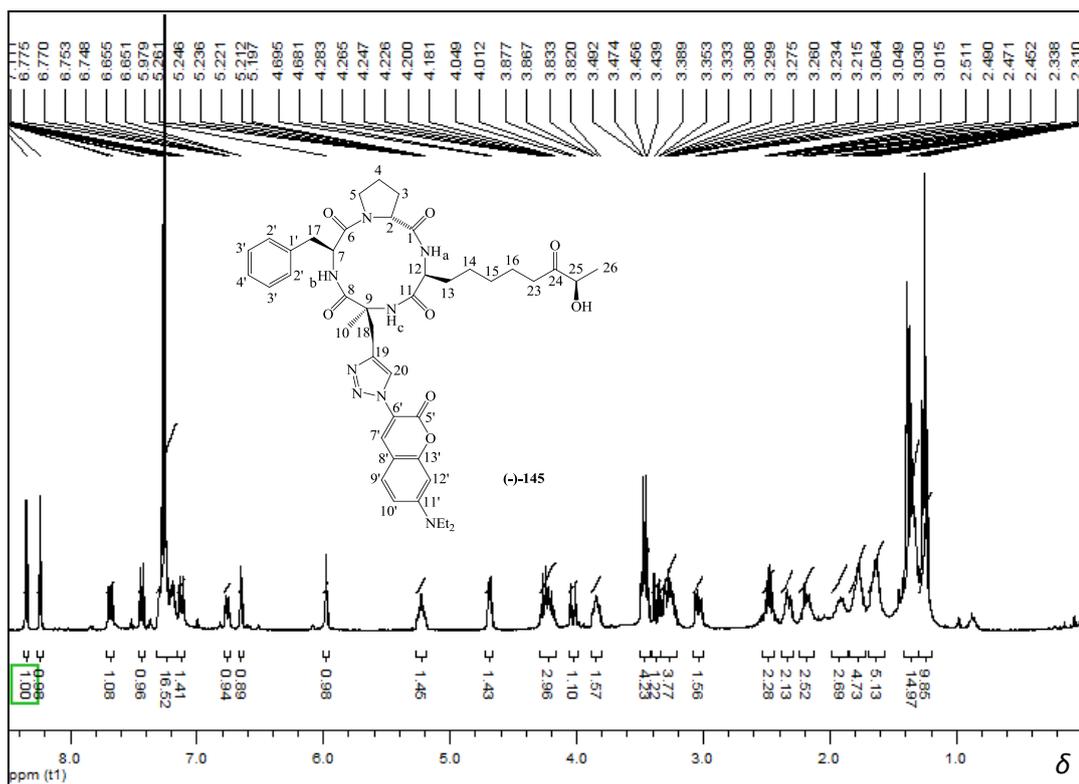


Figura 104 – Espectro de RMN de ^1H do composto (-)-145 (400 MHz, CDCl_3).

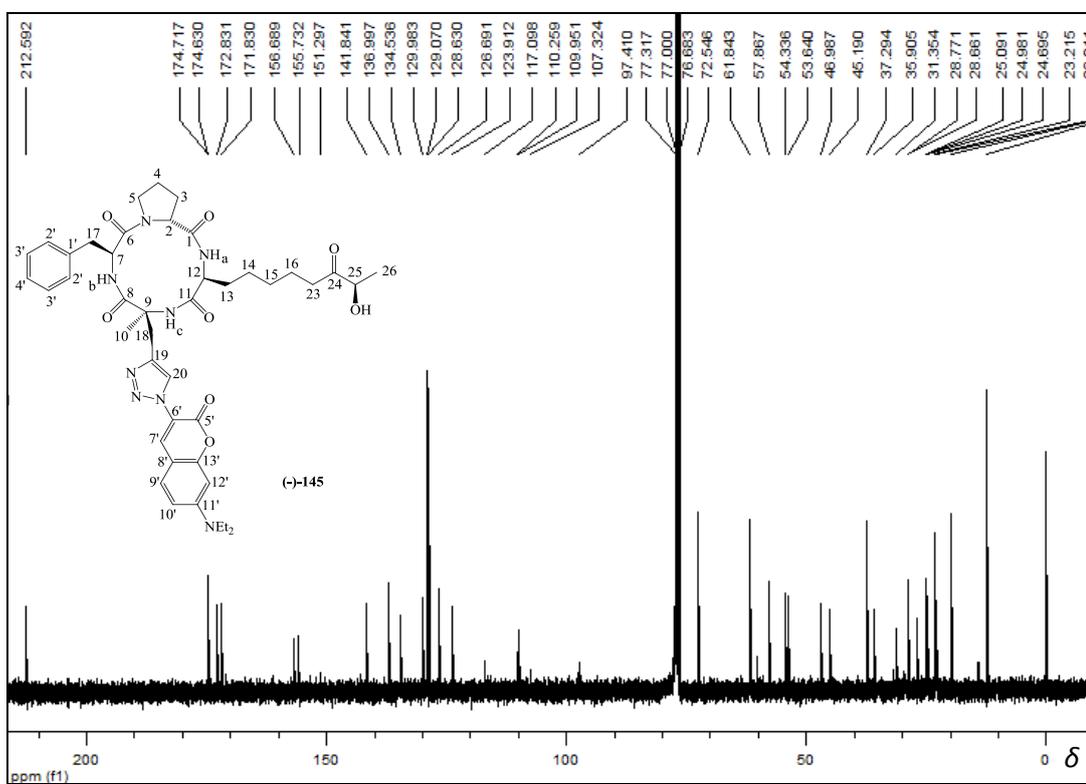
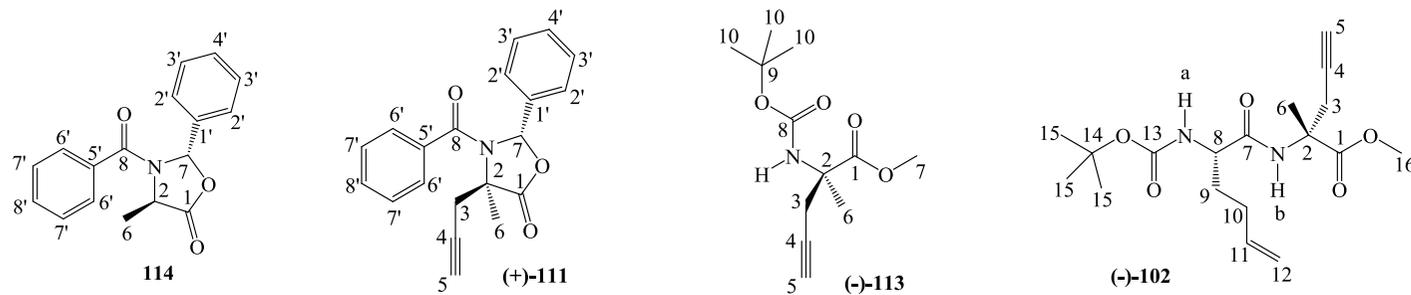


Figura 105 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto (-)-145 (400 MHz, CDCl_3).

Tabela 18 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos compostos **114** e (+)-**111**, do aminoácido (-)-**113** e do dipeptídeo (-)-**102** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

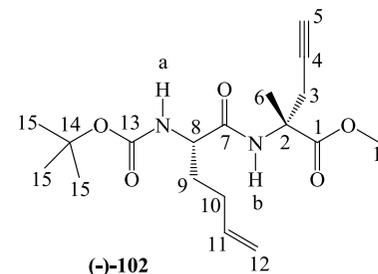
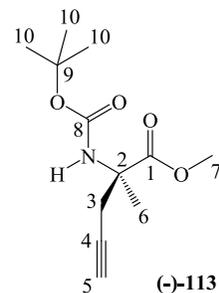
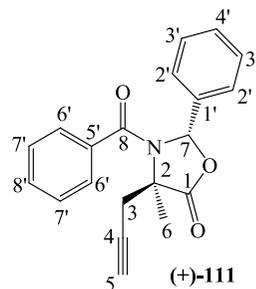
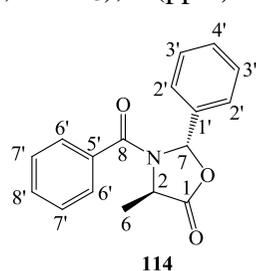
	114	(+)- 111	(-)- 113	(-)- 102
2	4,80-4,90 (m, 1H)	-	-	-
3	-	2,80 (d, $J_{3a,3b}=16,8$ Hz, 1H, H-3a); 3,50-3,90 (m, 1H, H-3b)	2,78-2,89 (m, 2H)	2,93-3,03 (m, 2H)
5	-	2,29 (t, $J_{5,3a/5,3b}=2,6$ Hz, 1H)	1,98 (t, $J_{5,3}=2,6$ Hz, 1H)	2,00 (t, $J_{5,3}=2,6$ Hz, 1H)
6	1,20-1,70 (m, 3H)	1,97 (s, 3H)	1,48 (s, 3H)	1,58 (s, 3H)
7	6,78 (s, 1H)	6,61 (s, 1H)	3,69 (s, 3H)	-
8	-	-	-	4,08-4,20 (m, 1H)
9	-	-	-	1,68-1,75 (m, 1H, H-9a) 1,88-1,97 (m, 1H, H-9b)
10	-	-	1,37 (s, 9H)	2,15 (q, $J_{10,9/10,11}=7,1$ Hz, 2H)
11	-	-	-	5,80 (dtd, $J_{11,12trans}=17,2$ Hz, $J_{11,12cis}=10,2$ Hz, $J_{11,10}=6,8$ Hz, 1H)
12	-	-	-	4,99-5,09 (m, 2H)
15	-	-	-	1,46 (s, 9H)

(Conclusão)

	114	(+)-111	(-)-113	(-)-102
16	-	-	-	3,75 (s, 3H)
2'	7,26-7,42 (m, 10H)	6,93-7,30 (m, 10H)	-	-
3'			-	-
4'			-	-
6'			-	-
7'			-	-
8'			-	-
Demais grupos	-	-	<u>NH</u> 5,26 (s, 1H)	<u>NH</u> _a 5,21 (d, $J_{\text{NH},8}=7,6$ Hz, 1H); <u>NH</u> _b 6,99 (s, 1H)

* q: quarteto.

Tabela 19 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos compostos **114** e (+)-**111**, do aminoácido (-)-**113** e do dipeptídeo (-)-**102** (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



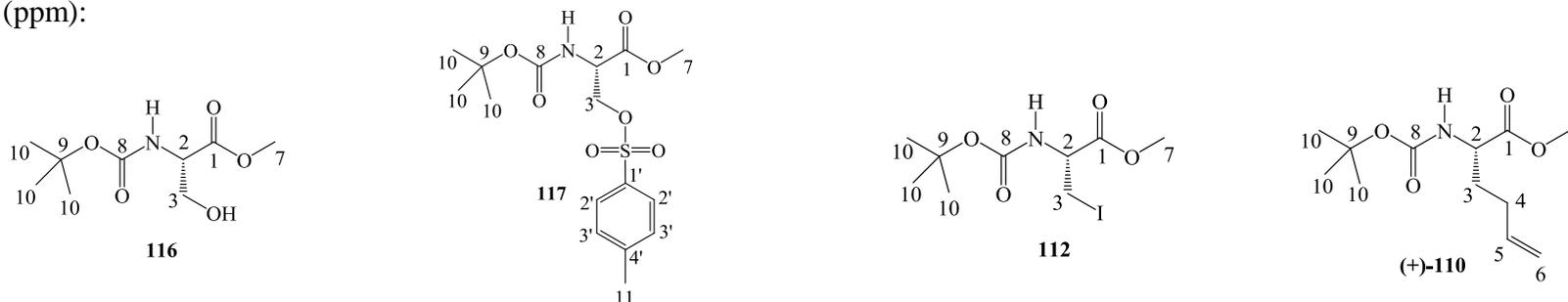
(Continua)

	114	(+)-111	(-)-113	(-)-102
1	172,3	173,5	173,5	171,4 <u>OU</u> 172,9
2	52,8	63,6	58,1	58,3
3	-	26,0	26,7	26,9
4	-	78,9	79,8	79,3
5	-	71,9	71,1	71,2
6	17,6	23,6	23,0	22,6
7	90,4	91,0	52,5	171,4 <u>OU</u> 172,9
8	169,5	169,6	154,2	53,7
9	-	-	79,3	31,4
10	-	-	28,1	29,5
11	-	-	-	137,2
12	-	-	-	115,5
13	-	-	-	155,5
14	-	-	-	79,9

(Conclusão)

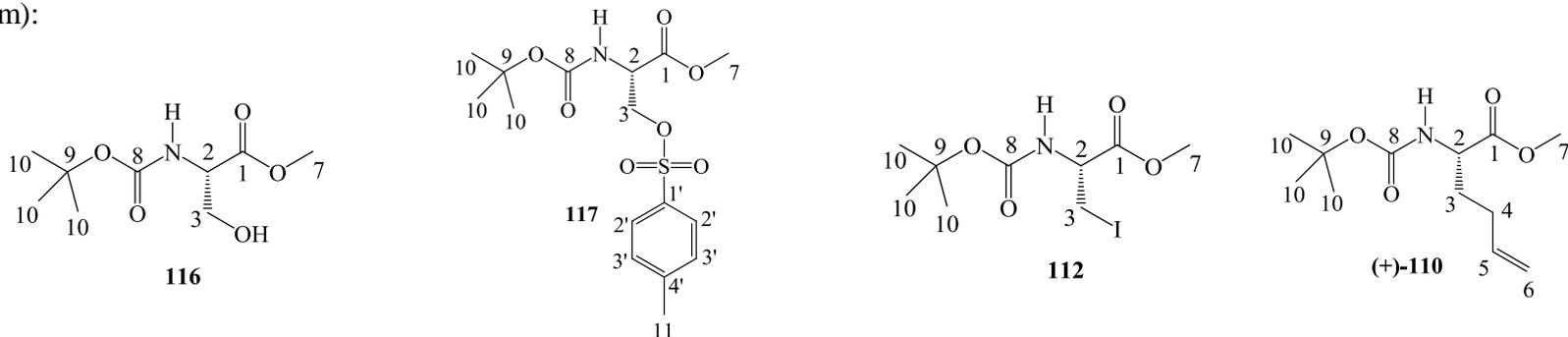
	114	(+)-111	(-)-113	(-)-102
15	-	-	-	28,2
16	-	-	-	52,7
1'	126,5; 126,9; 128,7; 129,9; 131,3; 135,1; 136,4	126,1; 126,8; 128,4; 128,6; 129,8; 129,9; 136,0; 136,2	-	-
2'			-	-
3'			-	-
4'			-	-
5'			-	-
6'			-	-
7'			-	-
8'			-	-
Demais grupos	-	-	-	-

Tabela 20 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do composto **116** e dos seus derivados **117**, **112** e o aminoácido (+)-**110** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



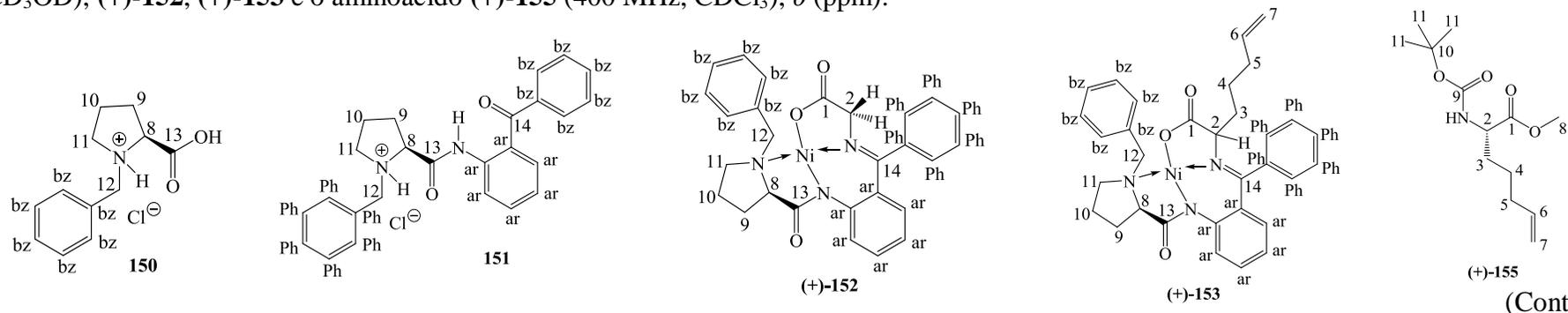
	116	117	112	(+)- 110
2	4,36-4,42 (m, 1H)	4,45-4,47 (m, 1H)	4,51-4,54 (m, 1H)	4,24-4,29 (m, 1H)
3	3,88 (dd, $J_{3a,3b}=11,2$ Hz, $J_{3a,2}=3,6$ Hz, 1H, H-3a); 3,97 (dd, $J_{3b,3a}=11,0$ Hz, $J_{3b,2}=3,4$ Hz, 1H, H-3b)	4,24 (dd, $J_{3a,3b}=10,0$ Hz, $J_{3a,2}=3,2$ Hz, 1H, H-3a); 4,34 (dd, $J_{3b,3a}=10,2$ Hz, $J_{3b,2}=3,0$ Hz, 1H, H-3b)	3,54-3,62 (m, 2H)	1,62-1,72 (m, 1H, H-3a) 1,81-1,90 (m, 1H, H-3b)
4	-	-	-	2,04-2,10 (m, 2H)
5	-	-	-	5,74 (dtd, $J_{5,6trans}=20,4$ Hz, $J_{5,6cis}=10,4$ Hz, $J_{5,4}=6,8$ Hz, 1H, H-5)
6	-	-	-	4,93-5,02 (m, 2H)
7	3,78 (s, 3H)	3,63 (s, 3H)	3,80 (s, 3H)	3,69 (s, 3H)
8	-	-	-	-
10	1,45 (s, 9H)	1,36-1,39 (m, 9H)	1,46 (s, 9H)	1,39 (s, 9H)
11	-	2,39 (s, 3H)	-	-
Demais grupos	OH 2,74-3,04 (sl, 1H); NH 5,58 (d, $J_{\text{NH},2}=7,2$ Hz, 1H)	H-2' 7,71 (d, $J_{2',3'}=8,2$ Hz, 2H); H-3' 7,30 (d, $J_{3',2'}=8,2$ Hz, 2H); NH 5,35 (d, $J_{\text{NH},2}=8,0$ Hz, 1H)	NH 5,38 (d, $J_{\text{NH},2}=6,4$ Hz, 1H)	NH 5,06-5,08 (m, 1H)

Tabela 21 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do composto **116** e dos seus derivados **117**, **112** e o aminoácido (+)-**110** (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



	116	117	112	(+)-110
1	171,4	168,8	169,9	173,2
2	55,7	52,8	53,6	52,9
3	63,3	69,3	7,7	31,8
4	-	-	-	29,4
5	-	-	-	136,8
6	-	-	-	115,5
7	52,6	52,7	52,9	52,1
8	155,7	154,8	154,8	155,2
9	80,2	80,2	80,4	79,7
10	28,2	28,0	28,2	28,2
11	-	21,5	-	-
16	-	-	-	-
Demais grupos	-	C-1' e C-4' 132,2 e 145,0; C-2' e C-3' 127,8 e 129,8	-	-

Tabela 22 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do composto **150** (400 MHz, CD_3OD) e dos seus derivados **151** (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$), (+)-**152**, (+)-**153** e o aminoácido (+)-**155** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



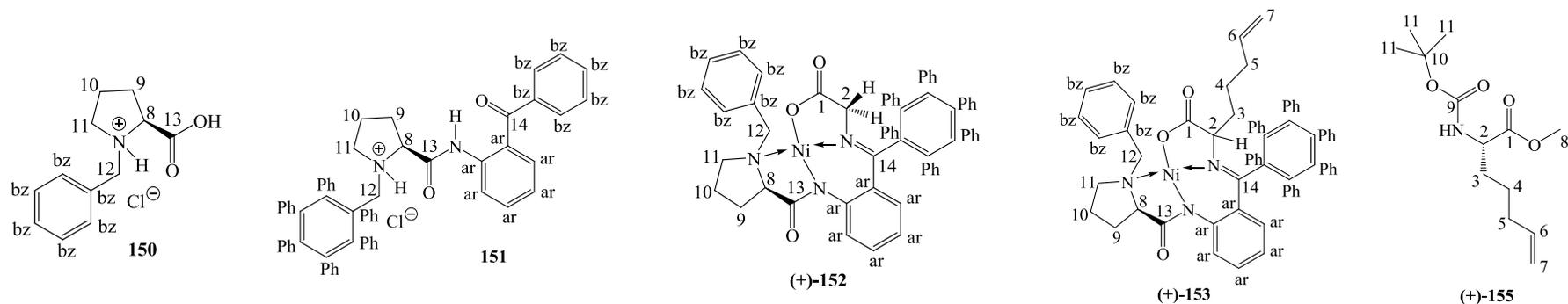
(Continua)

	150	151	(+)- 152	(+)- 153	(+)- 155
2	-	-	3,63-3,81 (m, 4H, H-2, H-8, H-12a)	3,91 (dd, $J_{2,3a}=8,2$ Hz, $J_{2,3b}=3,4$ Hz, 1H, H-2)	4,15-4,20 (m, 1H)
3	-	-	-	1,61-1,74 (m, 2H, H-3a, H-9a) 1,88-2,08 (m, 4H, H-3b, H-4, H-10a)	1,47-1,57 (m, 1H, H-3a) 1,65-1,72 (m, 1H, H-3b)
4	-	-	-	1,88-2,08 (m, 4H, H-3b, H-4, H-10a)	1,26-1,40 (m, 11H, 3 x CH_3 <i>t</i> -butila, H-4)
5	-	-	-	2,10-2,25 (m, 3H, H-5, H-10b)	1,92-1,98 (m, 2H)
6	-	-	-	5,67-5,78 (m, 1H)	5,64 (dtd, $J_{6,7trans}=16,2$ Hz, $J_{6,7cis}=10,2$ Hz, $J_{6,5}=6,8$ Hz, 1H)
7	-	-	-	4,94-5,01 (m, 2H)	4,83-4,91 (m, 2H)
8	4,11-4,15 (m, 1H)	4,31-4,39 (m, 3H, H-8, H-12)	3,63-3,81 (m, 4H, H-2, H-8, H-12a)	3,45-3,58 (m, 3H, H-8, H-11b, H-12a)	3,61 (s, 3H)
9	1,96-2,09 (m, 2H, 1 x H-9a, H-10b); 2,38-2,48 (m, 1H, H-9b)	1,59-1,68 (m, 1H, H-9a) 2,38-2,48 (m, 1H, H-9b)	2,03-2,10 (m, 1H, H-9a) 2,52-2,60 (m, 1H, H-9b)	1,61-1,74 (m, 2H, H-3a, H-9a) 2,47-2,58 (m, 1H, H-9b)	-

(Conclusão)

	150	151	(+)-152	(+)-153	(+)-155
10	1,79-1,90 (m, 1H, H-10a) 1,96-2,09 (m, 2H, 1 x H-9a, H-10b)	1,83-1,94 (m, 1H, H-10a) 2,10-2,20 (m, 1H, H-10b)	2,12-2,19 (m, 1H, H-10a) 2,37-2,47 (m, 1H, H-10b)	1,88-2,08 (m, 4H, H-3b, H-4, H-10a); 2,10-2,25 (m, 3H, H-5, H-10b)	-
11	3,15-3,25 (m, 1H, H-11a) 3,38-3,44 (m, 1H, H-11b)	3,31-3,39 (m, 2H, H-11a, NH amida) 3,54-3,60 (m, 1H, H-11b)	3,28-3,40 (m, 1H, H-11a) 3,48 (dd, $J_{11b,11a}=10,8$ Hz, $J_{11b,10}=5,2$ Hz, 1H, H-11b)	2,72-2,79 (m, 1H, H-11a) 3,45-3,58 (m, 3H, H-8, H-11b, H-12a)	1,26-1,40 (m, 11H, 3 x CH ₃ <i>t</i> -butila, H-4)
12	4,22 (d, $J_{12a,12b}=12,4$ Hz, 1H, H-12a); 4,42 (d, $J_{12b,12a}=12,4$ Hz, 1H, H-12b)	4,31-4,39 (m, 3H, H-8, H-12)	3,63-3,81 (m, 4H, H-2, H-8, H-12a); 4,46 (d, $J_{12b,12a}=12,8$ Hz, 1H, H-12b)	3,45-3,58 (m, 3H, H-8, H-11b, H-12a); 4,42 (d, $J_{12b,12a}=12,4$ Hz, 1H, H-12b)	-
H bz	7,32-7,33 (m, 3H); 7,41-7,43 (m, 2H)	7,33-7,43 (m, 5H)	6,67-6,71 (m, 1H); 6,80 (dd, $J=8,4$ Hz, $J=1,6$ Hz, 1H); 6,97- 6,98 (m, 1H); 7,10 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 7,17-7,21 (m, 1H)	6,61-6,67 (m, 2H); 6,91 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 7,10-7,15 (m, 1H); 7,16-7,20 (m, 1H)	-
H ar	-	7,47-7,52 (m, 5H, 2 x H ar, 3 x H Ph) 7,77-7,79 (m, 2H)	7,48-7,55 (m, 3H, 1 x H ar, 2x H Ph); 8,08-8,10 (m, 2H); 8,28 (dd, $J=8,6$ Hz, $J=1,0$ Hz, 1H)	7,42-7,51 (m, 3H, 1 x H ar, 2 x H Ph); 8,06-8,08 (m, 2H, H ar); 8,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, H ar)	-
H Ph	-	7,47-7,52 (m, 5H, 2 x H ar, 3 x H Ph) 7,56-7,65 (m, 2H)	7,28-7,32 (m, 1H); 7,40-7,44 (m, 2H); 7,48-7,55 (m, 3H, 1 x H ar, 2 x H Ph)	7,24-7,27 (m, 1H); 7,32-7,36 (m, 2H); 7,42-7,51 (m, 3H, 1 x H ar, 2 x H Ph)	-
Demais grupos	-	NH amida 3,31-3,39 (m, 2H, H-11a, NH amida)	-	-	NH 5,13 (d, $J_{NH,2}=8,0$ Hz, 1H)

Tabela 23 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do composto **150** (100,64 MHz, CD_3OD) e dos seus derivados **151** (100,64 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$), (+)-**152**, (+)-**153** e o aminoácido (+)-**155** (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



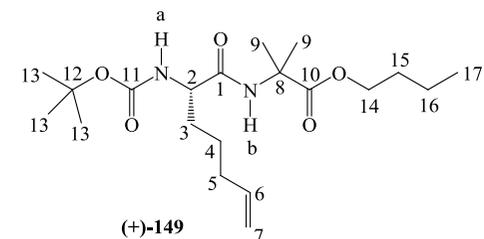
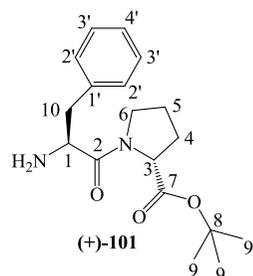
(Continua)

	150	151	(+)- 152	(+)- 153	(+)- 155
1	-	-	181,2	180,2	173,1
2	-	-	61,1 <u>OU</u> 62,9	62,9	53,1
3	-	-	-	33,1	31,8
4	-	-	-	24,4	24,3
5	-	-	-	34,6	32,9
6	-	-	-	137,5	137,7
7	-	-	-	115,0	114,8
8	68,2	67,9	69,8	70,1	51,8
9	23,6 <u>OU</u> 29,5	23,7 <u>OU</u> 29,5	23,5 <u>OU</u> 30,5	23,4 <u>OU</u> 30,5	155,1
10	23,6 <u>OU</u> 29,5	23,7 <u>OU</u> 29,5	23,5 <u>OU</u> 30,5	23,4 <u>OU</u> 30,5	79,3
11	55,7	55,7	57,4	56,8	28,0
12	59,7	59,2	61,1 <u>OU</u> 62,9	62,9	-

(Conclusão)

	150	151	(+)-152	(+)-153	(+)-155
13	171,5	167,1	177,1	179,1	-
14	-	197,6	171,4	170,1	-
C bz	130,3; 131,1; 131,7; 131,9	125,4; 126,7; 129,4; 130,1; 130,9; 131,0; 131,1; 131,6; 131,9; 132,7; 133,1; 134,2; 135,9; 138,4	120,7; 124,1; 124,9; 125,5; 126,1; 128,7; 128,9; 129,2; 129,4; 129,5; 131,5; 131,9; 132,9; 133,2; 134,4; 142,3	120,5; 123,5; 126,3; 126,9; 127,4; 128,6; 128,7; 129,5; 131,3; 131,9; 132,9; 133,1; 133,6; 142,1	-
C ar	-				-
C Ph	-				-

Tabela 24 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos dipeptídeos (+)-**101** e (+)-**149** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



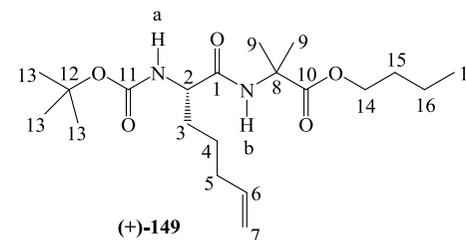
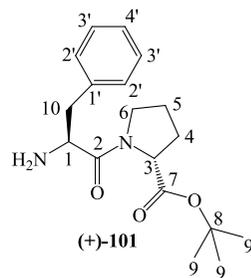
(Continua)

	(+)- 101	(+)- 149
1	3,79 (t, $J_{1,10}=7,4$ Hz, 1H, H-1)	-
2	-	4,02-4,04 (m, 1H)
3	4,24 (dd, $J_{3,4a}=8,4$ Hz, $J_{3,4b}=4,0$ Hz, 1H)	1,54-1,61 (m, 3H, H-3a, H-15); 1,73-1,82 (m, 1H, H-3b)
4	1,79-1,86 (m, 1H, H-4a); 1,87-1,95 (m, 1H, H-4b)	1,38-1,47 (m, 11H, 3 x CH_3 <i>t</i> -butila, H-4)
5	1,51-1,61 (m, 1H, H-5a); 2,76-2,82 (m, 1H, H-5b)	2,00-2,06 (m, 2H)
6	3,47-3,64 (m, 2H, H-6)	5,73 (dtd, $J_{6,7trans}=17,2$ Hz, $J_{6,7cis}=10,4$ Hz, $J_{6,5}=6,8$ Hz, 1H)
7	-	4,90-4,99 (m, 2H)
9	1,43-1,47 (m, 9H)	1,49 (s, 6H)
10	2,87-2,91 (m, 2H)	-
13	-	1,38-1,47 (m, 11H, 3 x CH_3 <i>t</i> -butila, H-4)
14	-	4,07-4,10 (m, 2H, H-14)
15	-	1,54-1,61 (m, 3H, H-3a, H-15)
16	-	1,29-1,36 (m, 2H)

(Conclusão)

	(+)-101	(+)-149
17	-	0,89 (t, $J_{17,16}=7,4$ Hz, 3H)
2'	7,19-7,21 (m, 3H, 2 x H-2' e H-4'); 7,24-7,25 (m, 2H, 2 x H-3')	-
3'		-
4'		-
Demais grupos	NH_2 2,30 (s, 2H)	NH_a 5,12 (d, $J_{\text{NH}_2}=8,5$ Hz, 1H); NH_b 6,78 (s, 1H)

Tabela 25 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos dipeptídeos (+)-101 e (+)-149 (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



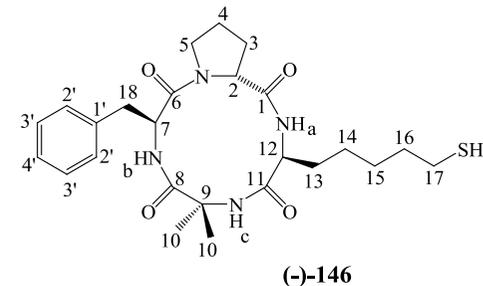
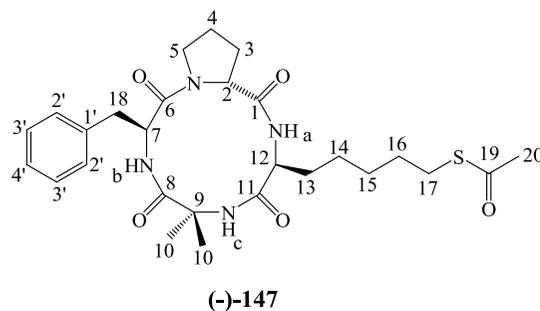
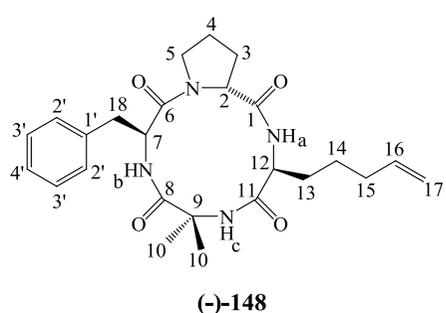
(Continua)

	(+)-101	(+)-149
1	54,4	174,2
2	172,9	54,3
3	59,1	31,9
4	28,5	24,6
5	24,1	33,3
6	46,2	138,1

(Conclusão)

	(+)-101	(+)-149
7	170,9	114,9
8	80,7	56,3
9	27,6	24,6
10	41,8	171,1
11	-	155,7
12	-	79,8
13	-	28,2
14	-	65,2
15	-	30,5
16	-	18,9
17	-	13,6
1'	137,3	-
2'		-
3'	126,3; 127,9; 128,9	-
4'		-

Tabela 26 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do cicloteptepéptido (-)-**148** e dos seus derivados (-)-**147** e (-)-**146** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

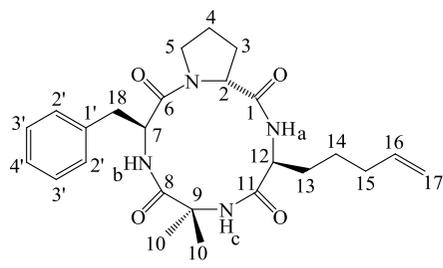
	(-)-148	(-)-147	(-)-146
2	4,65-4,67 (m, 1H)	4,66-4,68 (m, 1H)	4,66-4,68 (m, 1H)
3	1,72-1,86 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b); 2,29-2,34 (m, 1H, H-3b)	1,54-1,65 (m, 5H, H-3a, H-4a, H-13a, H-16); 1,72-1,85 (m, 6H, H-3b, H-4b, H-10, H-13b)	1,72-1,87 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b); 2,28-2,35 (m, 1H, H-3b)
4	1,72-1,86 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b); 2,13-2,23 (m, 1H, H-4b)	1,54-1,65 (m, 5H, H-3a, H-4a, H-13a, H-16); 1,72-1,85 (m, 6H, H-3b, H-4b, H-10, H-13b)	1,72-1,87 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b); 2,16-2,21 (m, 1H, H-4b)
5	3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b); 3,83-3,89 (m, 1H, H-5b)	3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b); 3,82-3,88 (m, 1H, H-5b)	3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b); 3,83-3,89 (m, 1H, H-5b)
7	5,13-5,20 (m, 1H)	5,12-5,19 (m, 1H)	5,13-5,20 (m, 1H)
10	1,34 (s, 3H); 1,72-1,86 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b)	1,26-1,43 (m, 7H, H-10, H-14, H-15); 1,72-1,85 (m, 6H, H-3b, H-4b, H-10, H-13b)	1,25-1,34 (m, 7H, H-10, H-14, H-15); 1,72-1,87 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b)
12	4,17-4,23 (m, 1H)	4,16-4,23 (m, 1H)	4,16-4,22 (m, 1H)
13	1,60-1,70 (m, 1H, H-13a); 1,72-1,86 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b)	1,54-1,65 (m, 5H, H-3a, H-4a, H-13a, H-16); 1,72-1,85 (m, 6H, H-3b, H-4b, H-10, H-13b)	1,58-1,65 (m, 1H, H-13a); 1,72-1,87 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-10, H-13b)
14	1,37-1,44 (m, 2H)	1,26-1,43 (m, 7H, H-10, H-14, H-15)	1,25-1,34 (m, 7H, H-10, H-14, H-15)

(Conclusão)

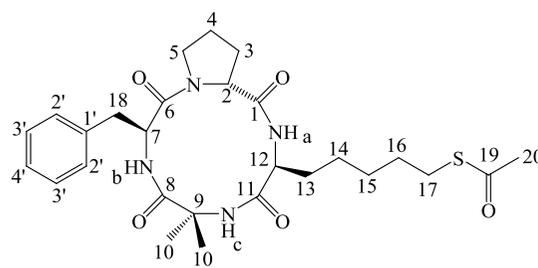
	(-)-148	(-)-147	(-)-146
15	2,04-2,11 (m, 2H)	1,26-1,43 (m, 7H, H-10, H-14, H-15)	1,25-1,34 (m, 7H, H-10, H-14, H-15)
16	5,78 (dtd, $J_{16,17trans}=17,2$ Hz, $J_{16,17cis}=10,4$ Hz, $J_{16,15}=6,6$ Hz, 1H)	1,54-1,65 (m, 5H, H-3a, H-4a, H-13a, H-16)	1,38-1,46 (m, 2H)
17	4,95-5,05 (m, 2H)	2,05-2,22 (m, 1H, H-17a); 2,85 (m, 1H, H-17b)	2,52 (q, $J_{17,16}=J_{17,SH}=7,3$ Hz, 2H, H-17)
18	2,95 (dd, $J_{18a,18b}=13,2$ Hz, $J_{18a,7}=5,8$ Hz, 1H, H-18a); 3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b)	2,95 (dd, $J_{18a,18b}=13,6$ Hz, $J_{18a,7}=5,6$ Hz, 1H, H-18a); 3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b)	2,95 (dd, $J_{18a,18b}=13,4$ Hz, $J_{18a,7}=5,8$ Hz, 1H, H-18a); 3,19-3,29 (m, 2H, H-5a, H-18b)
20	-	2,32 (s, 3H)	-
2'	7,18-7,29 (m, 5H)	7,18-7,30 (m, 5H)	7,19-7,30 (m, 5H)
3'			
4'			
Demais grupos	NHc 5,97 (s, 1H); NHa 7,11 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 7,52 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H)	NHc 6,07 (s, 1H); NHa 7,12 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 7,52 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H)	SH 3,48 (s, 1H); NHc 6,02 (s, 1H); NHa 7,13 (d, $J_{NHa,12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 7,52 (d, $J_{NHb,7}=10,4$ Hz, 1H)

* q: quarteto.

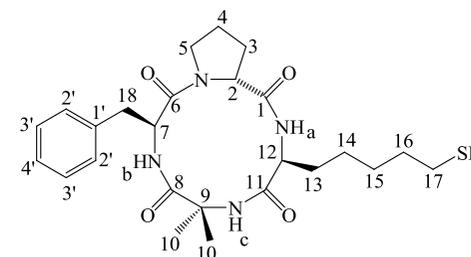
Tabela 27 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do cicloterapeptídeo (-)-**148** e dos seus derivados (-)-**147** e (-)-**146** (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(-)-**148**



(-)-**147**



(-)-**146**

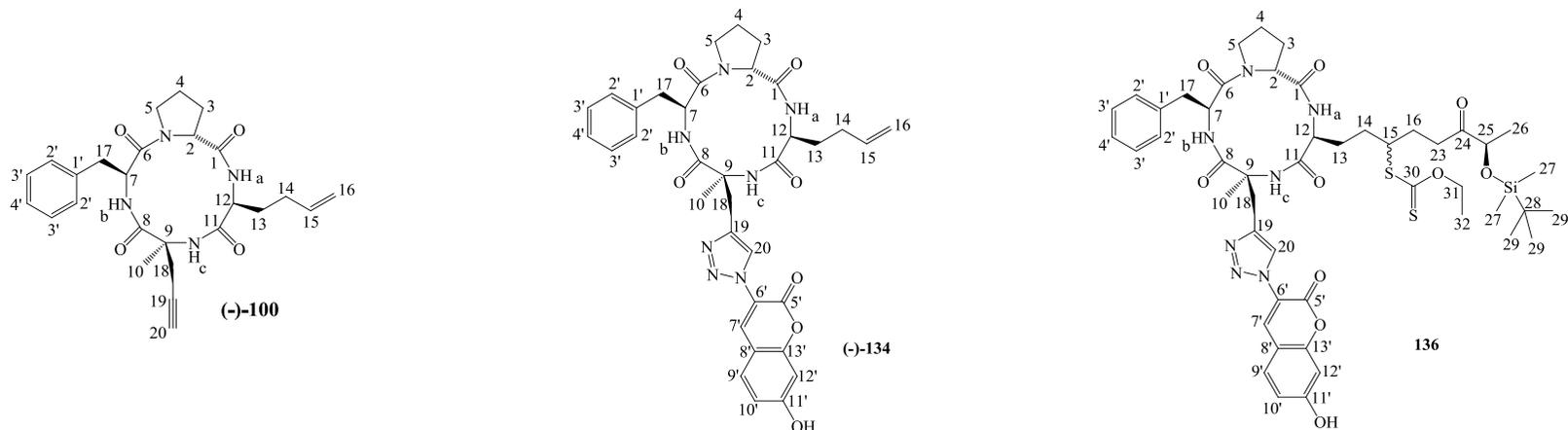
(Continua)

	(-)- 148	(-)- 147	(-)- 146
2	57,5	57,7	57,74
3	24,5; 24,6; 24,7; 28,4 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,7; 24,9; 26,8; 28,3; 28,8; 29,2 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16)	24,4; 24,7; 24,9; 27,9; 28,8; 29,7 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16)
4			
5	46,6	46,9	46,9
7	53,1	53,4	53,4
9	58,4	58,7	58,8
10	23,4; 25,9	23,5; 26,4	23,5; 26,4
12	54,2	54,3	54,3
1	171,8; 172,7; 174,3; 175,4	171,8; 172,8; 174,3; 175,6	171,8; 172,8; 174,3; 175,6
6			
8			
11			

(Conclusão)

	(-)-148	(-)-147	(-)-146	
13	24,5; 24,6; 24,7; 28,4 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,7; 24,9; 26,8; 28,3; 28,8; 29,2 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16)	24,4; 24,7; 24,9; 27,9; 28,8; 29,7; 33,6 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16; C-17)	
14				
15				33,1
16				137,8
17	114,9	30,5		
18	35,7	35,8	35,8	
19	-	195,9	-	
20	-	30,6	-	
1'	136,8	136,9	137,0	
2'	126,5; 128,4; 128,8	126,7; 128,5; 128,9	126,7; 128,6; 129,0	
3'				
4'				

Tabela 28 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H do ciclotrapeptídeo (-)-**100** e dos seus derivados (-)-**134** e **136** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

	(-)- 100	(-)- 134	136**
2	4,66-4,68 (m, 1H)	4,71-4,73 (m, 1H)	4,69-4,73 (m, 1H)
3	1,66-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,29-2,35 (m, 1H, H-3b)	1,75-1,82 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,31-2,35 (m, 1H, H-3b)	1,64-1,88 (m, 7H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16); 2,32-2,37 (m, 1H, H-3b)
4	1,66-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,17-2,27 (m, 1H, H-4b)	1,75-1,82 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,13-2,23 (m, 1H, H-4b)	1,64-1,88 (m, 7H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16); 2,04-2,18 (m, 2H, H-4b, H-13b)
5	3,21-3,27 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,81-3,87 (m, 1H, H-5b)	3,21-3,27 (m, 1H, H-5a); 3,70-3,80 (m, 2H, H-5b; H-18a)	3,20-3,26 (m, 1H, H-5a); 3,73-3,78 (m, 2H, H-5b; H-15)
7	5,15-5,21 (m, 1H)	5,18-5,25 (m, 1H)	5,17-5,24 (m, 1H)
10	1,47 (s, 3H)	1,46 (s, 3H)	1,46 (s, 3H)
12	4,25-4,31 (m, 1H)	4,25-4,32 (m, 1H)	4,27-4,36 (m, 1H)
13	1,66-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,92-1,99 (m, 1H, H-13b)	1,75-1,82 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,94-2,03 (m, 1H, H-13b)	1,64-1,88 (m, 7H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16); 2,04-2,18 (m, 2H, H-4b, H-13b)

(Continua)

	(-)-100	(-)-134	136**
14	2,05-2,14 (m, 2H)	2,06-2,11 (m, 2H)	1,64-1,88 (m, 7H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16)
15	5,77 (dtd, $J_{15,16trans}=17,2$ Hz, $J_{15,16cis}=10,4$ Hz, $J_{15,14}=6,4$ Hz, 1H)	5,76 (dtd, $J_{15,16trans}=17,0$ Hz, $J_{15,16cis}=10,4$ Hz, $J_{15,14}=6,60$ Hz, 1H)	3,73-3,78 (m, 2H, H-5b; H-15)
16	4,99-5,07 (m, 2H)	4,71-4,73 (m, 1H)	1,64-1,88 (m, 7H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16)
17	2,96 (dd, $J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,21-3,27 (m, 2H, H-5a, H-17b)	3,13 (dd, $J_{17a,17b}=13,4$ Hz, $J_{17a,7}=5,4$ Hz, 1H, H-17a); 3,32-3,38 (m, 1H, H-17b)	3,13 (dd, $J_{17a,17b}=13,2$ Hz, $J_{17a,7}=5,4$ Hz, 1H, H-17a); 3,33-3,39 (m, 1H, H-17b)
18	3,08 (dd, $J_{18a,18b}=17,0$ Hz, $J_{18a,20}=2,6$ Hz, 1H, H-18a); 3,33 (dd, $J_{18b,18a}=16,8$ Hz, $J_{18b,20}=2,6$ Hz, 1H, H-18b)	3,70-3,80 (m, 2H, H-5b; H-18a); 3,89 (d, $J_{18b,18a}=14,4$ Hz, 1H, H-18b)	3,63-3,67 (m, 1H, H-18a); 3,99 (m, 1H, H-18b)
20	2,02 (t, $J_{20,18}=2,6$ Hz, 1H)	8,31 (s, 1H)	8,30 (2 s*, 1H)
23	-	-	2,73-2,85 (m, 2H)
25	-	-	4,13 (q, $J_{25,26}=6,7$ Hz, 1H, H-25)
26	-	-	1,25-1,27 (m, 3H)
2'	7,18-7,29 (m, 5H)	7,27-7,30 (m, 5H)	7,17-7,30 (m, 5H)
3'			
4'			
7'	-	8,34 (s, 1H)	8,33 (2 s*, 1H)
9'	-	7,41 (d, $J_{9',10'}=8,4$ Hz, 1H)	7,41 (2 d*, $J_{9',10'}=8,6$ Hz, 1H)
10'	-	6,74 (dd, $J_{10',9'}=8,6$ Hz, $J_{10',12'}=1,7$ Hz, 1H)	6,69-6,72 (m, 1H)
12'	-	6,88 (d, $J_{12',10'}=1,7$ Hz, 1H)	6,84-6,85 (m, 1H)

(Conclusão)

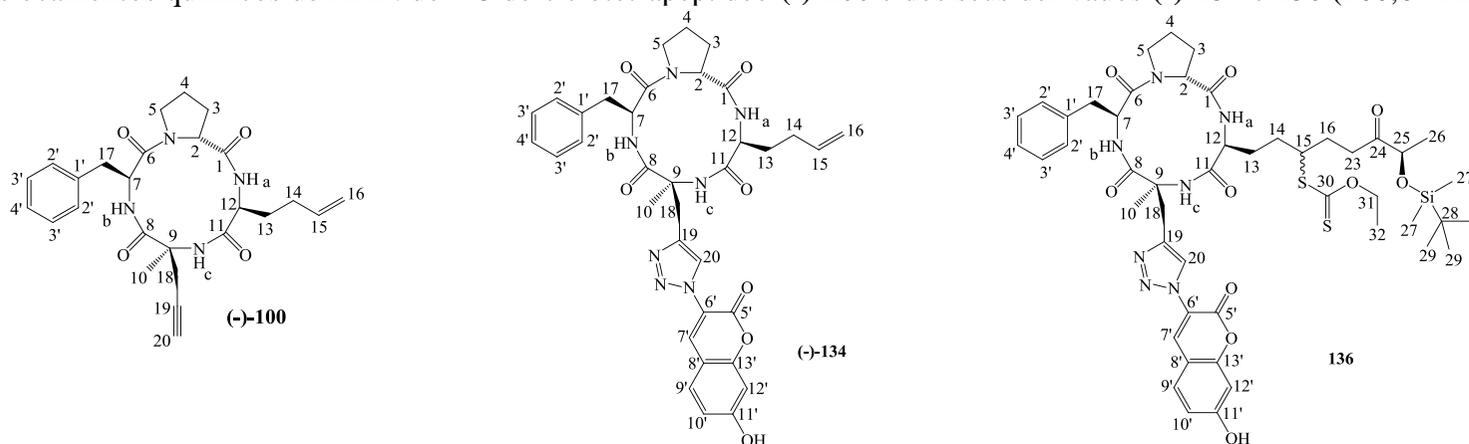
	(-)-100	(-)-134	136**
Demais grupos	NHc 6,00 (s, 1H); NHa 7,10 (d, $J_{\text{NHa},12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 7,55 (d, $J_{\text{NHb},7}=10,4$ Hz, 1H)	NHc 6,22 (s, 1H); NHa 7,14 (d, $J_{\text{NHa},12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 8,01 (d, $J_{\text{NHb},7}=10,0$ Hz, 1H)	H-27 0,06-0,07 (m, 6H); CH ₃ <i>t</i> -butila 0,90 (s, 9H); H-32 1,38-1,43 (m, 3H); H-31 4,56-4,65 (m, 2H); NHc 6,22 (2 s*, 1H); NHa 7,14 (2 d*, $J_{\text{NHa},12}=10,2$ Hz, 1H); NHb 8,00 (d, $J_{\text{NHb},7}=10,0$ Hz, 1H)

* sinal duplicado.

** mistura diastereoisomérica.

***q: quarteto.

Tabela 29 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C do ciclotrapeptídeo (-)-**100** e dos seus derivados (-)-**134** e **136** (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

	(-)- 100	(-)- 134	136 **
2	57,8	57,99	57,97
3	24,7; 25,0; 26,0; 29,6 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,7; 24,9; 27,9; 29,5 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,6; 24,9; 27,3; 29,7 (C-3; C-4; C-13; C-14)
4			
5	46,9	46,9	46,9
7	53,6 <u>OU</u> 53,7	53,9 <u>OU</u> 54,2	54,2 <u>OU</u> 54,4
9	60,7	62,1	62,2
10	23,4	23,3	23,3
12	53,6 <u>OU</u> 53,7	53,9 <u>OU</u> 54,2	54,2 <u>OU</u> 54,4
1	171,7; 172,7; 173,7; 174,2	171,8; 172,6; 174,8; 175,4	171,8; 172,6; 174,6; 175,4
6			
8			
11			

(Continua)

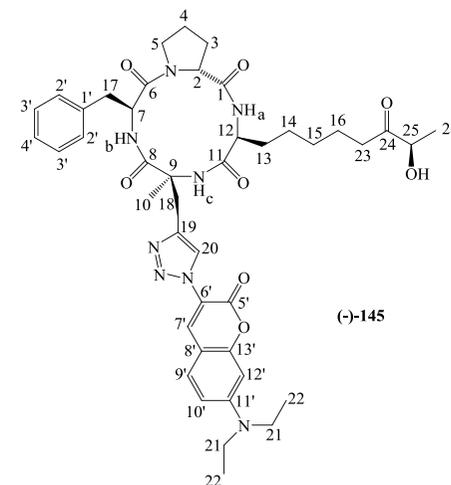
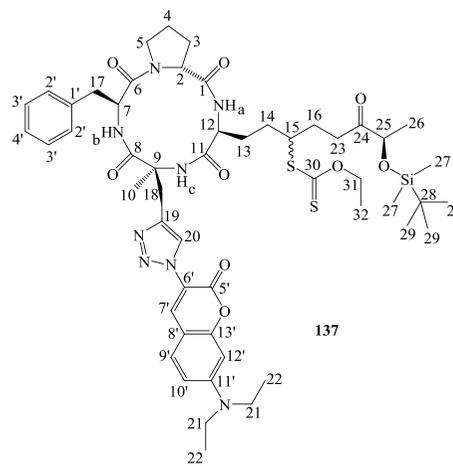
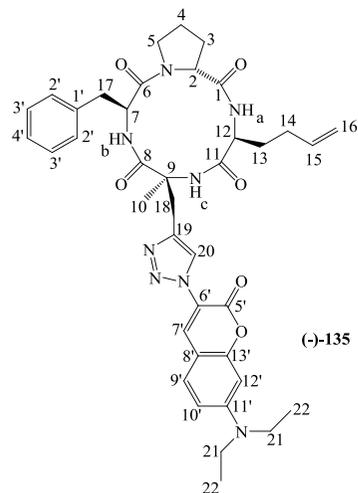
	(-)-100	(-)-134	136**
13	24,7; 25,0; 26,0; 29,6 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,7; 24,9; 27,9; 29,5 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,6; 24,9; 27,3; 29,7 (C-3; C-4; C-13; C-14)
14			
15	136,9	136,8	50,8
16	115,9	115,9	30,2
17	35,7	35,8	35,8
18	28,1	31,4	31,3
19	71,5	141,8	141,7
20	78,5	133,5	133,4
23	-	-	34,3
24	-	-	213,6
25	-	-	74,7
26	-	-	20,8
1'	136,9	136,7	136,8
2'	126,7; 128,6; 129,0	126,9; 128,7; 129,1	126,8; 128,7; 129,1
3'			
4'			
5'	-	161,6	161,7
6'	-	119,4	119,3
7'	-	123,9	123,8
8'	-	110,8	110,8
9'	-	130,3	130,3
10'	-	114,5	114,4

(Conclusão)

	(-)-100	(-)-134	136**
11'	-	154,6 <u>OU</u> 155,8	154,6 <u>OU</u> 155,8
12'	-	103,2	103,1
13'	-	154,6 <u>OU</u> 155,8	154,6 <u>OU</u> 155,8
Demais grupos	-	-	-5,1 (C-27); -4,7 (C-27); 13,8 (C-32); 18,0 (C-28); 25,7 (3 x CH ₃ <i>t</i> -butila); 70,0 (C-31); 214,2 (C-30)

** mistura diastereoisomérica.

Tabela 30 – Deslocamentos químicos de RMN de ^1H dos compostos (-)-**135**, **137** e (-)-**145** derivados do ciclotetrapeptídeo **100** (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

	(-)- 135	137 **	(-)- 145
2	4,69-4,70 (m, 1H)	4,68-4,70 (m, 1H)	4,68-4,70 (m, 1H)
3	1,72-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,30-2,35 (m, 1H, H-3b)	1,71-1,83 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16a); 2,31-2,34 (m, 1H, H-3b)	1,73-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,31-2,34 (m, 1H, H-3b)
4	1,72-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,16-2,21 (m, 1H, H-4b)	1,71-1,83 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16a); 2,00-2,21 (m, 3H, H-4b, H-13b, H-16b)	1,73-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,16-2,21 (m, 2H, H-4b, H-13b)
5	3,21-3,33 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,82-3,88 (m, 1H, H-5b)	3,21-3,34 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,75-3,85 (m, 2H, H-5b, H-15)	3,22-3,33 (m, 2H, H-5a, H-17b); 3,82-3,88 (m, 1H, H-5b)
7	5,20-5,26 (m, 1H)	5,20-5,26 (m, 1H)	5,20-5,26 (m, 1H)
10	1,41 (s, 3H)	1,37-1,43 (m, 6H, H-10, H-32)	1,33-1,39 (m, 3H)
12	4,22-4,29 (m, 1H)	4,22-4,30 (m, 1H)	4,18-4,28 (m, 2H, H-12, H-25)

(Continua)

	(-)-135	137**	(-)-145
13	1,72-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 1,95-2,02 (m, 1H, H-13b)	1,71-1,83 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16a); 2,00-2,21 (m, 3H, H-4b, H-13b, H-16b)	1,73-1,81 (m, 3H, H-3a, H-4a, H-13a); 2,16-2,21 (m, 2H, H-4b, H-13b)
14	2,04-2,11 (m, 2H)	1,71-1,83 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16a)	1,90-1,95 (m, 2H)
15	5,78 (dtd, $J_{15,16trans}=17,0$ Hz, $J_{15,16cis}=10,4$ Hz, $J_{15,14}=6,4$ Hz, 1H)	3,75-3,85 (m, 2H, H-5b, H-15)	1,63-1,68 (m, 4H, H-15, H-16)
16	4,96-5,00 (m, 2H)	1,71-1,83 (m, 6H, H-3a, H-4a, H-13a, H-14, H-16a); 2,00-2,21 (m, 3H, H-4b, H-13b, H-16b)	1,63-1,68 (m, 4H, H-15, H-16)
17	3,05 (dd, $J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,21-3,33 (m, 2H, H-5a, H-17b)	3,05 (dd, $J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,21-3,34 (m, 2H, H-5a, H-17b)	3,04 (dd, $J_{17a,17b}=13,6$ Hz, $J_{17a,7}=6,0$ Hz, 1H, H-17a); 3,22-3,33 (m, 2H, H-5a, H-17b)
18	3,43-3,49 (m, 5H, H-18a; H-21); 3,95 (d, $J_{18b,18a}=14,4$ Hz, 1H, H-18b)	3,54-3,58 (m, 1H, H-18a); 3,89 (d, $J_{18b,18a}=14,4$ Hz, 1H, H-18b)	3,37 (d, $J_{18a,18b}=14,4$ Hz, 2H, H-18a); 4,03 (d, $J_{18b,18a}=14,8$ Hz, 1H, H-18b)
20	8,31 (s, 1H)	8,33 (s, 1H)	8,35 (s, 1H)
21	3,43-3,49 (m, 5H, H-18a; H-21)	3,46 (q, $J_{21,22}=7,2$ Hz, 4H)	3,47 (q, $J_{21,22}=7,1$ Hz, 4H)
22	1,24 (t, $J_{22,21}=7,0$ Hz, 6H)	1,23-1,27 (m, 9H, H-22, H-26)	1,24-1,27 (m, 9H, H-22, H-26)
23	-	2,70-2,84 (m, 2H)	2,45- 2,51 (m, 2H)
25	-	4,10-4,15 (m, 1H)	4,18-4,28 (m, 2H, H-12, H-25)
26	-	1,23-1,27 (m, 9H, H-22, H-26)	1,24-1,27 (m, 9H, H-22, H-26)
2'			
3'	7,26-7,28 (m, 5H)	7,13-7,27 (m, 5H)	7,17-7,30 (m, 5H)
4'			
7'	8,23 (s, 1H)	8,20 (2 s*, 1H)	8,24 (s, 1H)

(Conclusão)

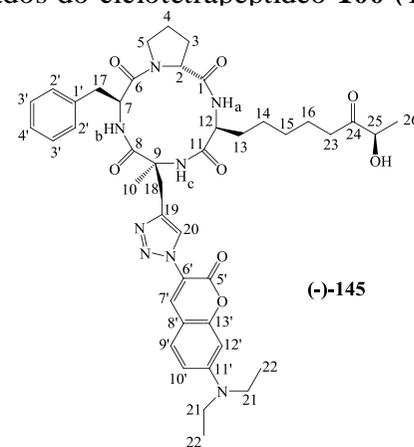
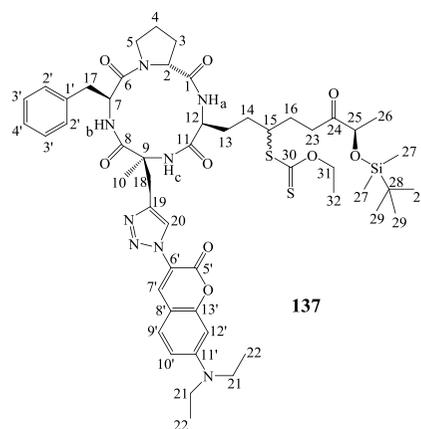
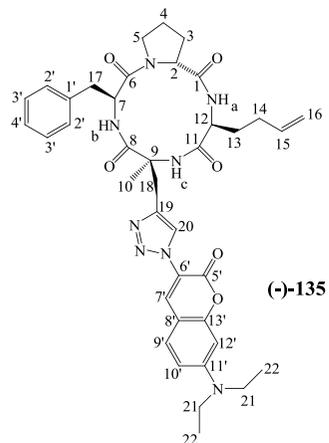
	(-)-135	137**	(-)-145
9'	7,40 (d, $J_{9',10'}=9,2$ Hz, 1H)	7,44 (d, $J_{9',10'}=8,8$ Hz, 1H)	7,40 (d, $J_{9',10'}=8,8$ Hz, 1H)
10'	6,68 (dd, $J_{10',9'}=8,8$ Hz, $J_{10',12'}=2,2$ Hz, 1H)	6,73 (d, $J_{10',9'}=8,8$ Hz, 1H)	6,76 (dd, $J_{10',9'}=8,8$ Hz, $J_{10',12'}=2,0$ Hz, 1H)
12'	6,56 (d, $J_{12',10'}=2,2$ Hz, 1H)	6,61 (s, 1H)	6,65 (d, $J_{12',10'}=1,6$ Hz, 1H)
Demais grupos	NHc 6,02 (s, 1H); NHa 7,14 (d, $J_{\text{NHa},12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 7,73 (d, $J_{\text{NHb},7}=10,0$ Hz, 1H)	H-27 0,06 (s, 6H); CH ₃ <i>t</i> -butila 0,90 (s, 9H); H-32 1,37-1,43 (m, 6H, H-10, H-32); H-31 4,56-4,65 (m, 2H); NHc 6,02 (2 s*, 1H); NHa 7,13-7,19 (m, 1H); NHb 7,70 (2d *, $J_{\text{NHb},7}=10,0$ Hz, 1H)	NHc 5,98 (s, 1H); NHa 7,12 (d, $J_{\text{NHa},12}=10,4$ Hz, 1H); NHb 7,69 (d, $J_{\text{NHb},7}=10,0$ Hz, 1H)

* sinal duplicado.

** mistura diastereoisomérica.

***q: quarteto.

Tabela 31 – Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C dos compostos **(-)-135**, **137** e **(-)-145** derivados do ciclotetrapeptídeo **100** (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm):



(Continua)

	(-)-135	137**	(-)-145
2	57,8	57,8	57,9
3	24,7; 24,9; 27,9; 29,5 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,7; 24,9; 26,5; 27,4 (C-3; C-4; C-13; C-14)	23,2; 24,7; 24,9; 25,1; 28,7; 28,8 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16)
4			
5	46,9	46,9	46,9
7	53,6 <u>OU</u> 53,8	53,6 <u>OU</u> 54,3	53,6 <u>OU</u> 54,3
9	61,9	61,9	61,8
10	23,1	23,1	23,0
12	53,6 <u>OU</u> 53,8	53,6 <u>OU</u> 54,3	53,6 <u>OU</u> 54,4
1	171,8; 172,8; 174,5; 174,7	171,7; 172,8; 174,3; 174,6	171,8; 172,8; 174,6; 174,7
6			
8			
11			

(Continua)

	(-)-135	137**	(-)-145
13	24,7; 24,9; 27,9; 29,5 (C-3; C-4; C-13; C-14)	24,7; 24,9; 26,5; 27,4 (C-3; C-4; C-13; C-14)	23,2; 24,7; 24,9; 25,1; 28,7; 28,8 (C-3; C-4; C-13; C-14; C-15; C-16)
14			
15	137,0	50,9	
16	115,7	31,0	
17	35,9	35,8	37,3
18	31,4	31,3	31,4
19	141,8	141,8	141,8
20	134,6	134,5	134,5
21	45,0	45,2	45,2
22	12,4	12,4	12,4
23	-	34,3	35,9
24	-	213,1	212,6
25	-	74,7	72,6
26	-	20,8	19,8
1'	137,0	137,0	137,0
2'	126,7; 128,6; 129,1	126,7; 128,6; 129,1	126,7; 128,6; 129,1
3'			
4'			
5'	156,7	156,7	156,7
6'	117,0	117,3	117,1
7'	123,9	123,9	123,9
8'	107,08	107,5	107,3

(Conclusão)

	(-)-135	137**	(-)-145
9'	129,9	129,9	129,9
10'	110,0	110,3	110,3
11'	151,4	151,2	151,3
12'	97,1	97,5	97,4
13'	155,8	155,7	155,7
Demais grupos	-	-5,1 (C-27); -4,7 (C-27); 13,8 (C-32); 18,0 (C-28); 25,7 (3 x CH ₃ <i>t</i> -butila); 69,9 (C-31); 214,2 (C-30)	-

** mistura diastereoisomérica.