

SHIRANI KAORI HARAGUCHI

---

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTI-TRIPANOSSOMA E  
CITOTÓXICA DE BENZALDEÍDO-TIOSSEMICARBAZONAS  
DERIVADAS DO ÁCIDO CAURENÓICO**

---

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para o título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Síntese Orgânica

Orientadora: Profa. Dra. Cleuza Conceição da Silva

Maringá – PR  
Universidade Estadual de Maringá – UEM  
2008

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

H254s Haraguchi, Shirani Kaori  
Síntese e avaliação anti-tripanosossoma e citotóxica de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico / Shirani Kaori Haraguchi. -- Maringá : [s.n.], 2008.  
245 f. : il., figs. (algumas color.), tabs.

Orientadora : Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cleuza Conceição da Silva.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-graduação em Química, 2008.

1. Benzaldeído-tiossemicarbazona. 2. Ácido caurenóico. 3. Atividade anti-tripanosossoma. 4. Trypanosoma cruzi. I. Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-Graduação em Química. II. Título.

CDD 21.ed. 547.2

*Ao meu pai Codi e minha mãe Eva  
pelo amor incondicional, educação, carinho,  
compreensão, incentivo e conselhos.*

*Ao meu melhor amigo, meu anjo e meu marido  
Adriano por me fazer feliz e estar sempre ao meu lado,  
me apoiando, me aconselhando e se dedicando à mim.*

*“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.  
É melhor tentar, ainda que em vão, que sentar-se fazendo nada até o final.  
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.  
Prefiro ser feliz, embora louco, que em conformidade viver”*

*(Martin Luther King)*

## *AGRADECIMENTOS*

*À Deus, pela vida, família e amigos.*

*Aos meus pais, meus avós e à tia Sílvia pelo amor, carinho e apoio de sempre.*

*Ao meu marido Adriano por participar ativamente e ajudar em todas as etapas deste trabalho, mas, principalmente, pelo amor, amizade, carinho, dedicação e paciência.*

*À Profa. Dra. Cleuza Conceição da Silva pelos conhecimentos transmitidos, pela orientação, conselhos e pela sincera e muito valiosa amizade.*

*Ao Prof. Dr. Gentil José Vidotti pela co-orientação 'não oficial' e valiosas sugestões, as quais foram de grande importância a este trabalho, mas, principalmente, pela paciência e por todos os valiosos ensinamentos de vida.*

*Ao Prof. Dr. Adley Forti Rubira por permitir o uso compartilhado do laboratório e, principalmente, pela amizade, reconhecimento, ensinamentos, conselhos e puxões de orelha.*

*Aos meus eternos amigos, Elisa, Gi, Gui, Marcão, Marcola, Rafa, Rafão, Raíssa, Sabrina e Thelma, pela sincera amizade, alegria, companherismo, e carinho, mas, principalmente, pela força, apoio e incentivo.*

*Em especial, agradeço novamente à Thelma que esteve sempre disposta em ajudar e pela super ajuda na parte experimental; à Raíssa que ajudou e somou, principalmente, na discussão da parte biológica e língua inglesa; ao Rafa pelas valiosas conversas e conselhos para a vida profissional e ao Marcão, pela ajuda com as determinações de ponto de fusão, conselhos e pelo maravilhoso café, que foi tão importante neste trabalho. À vocês, meus amigos e padrinhos, a minha eterna gratidão e todo meu amor.*

*Aos colegas de laboratório do bloco 23 e 26 pela amizade e as contribuições a este trabalho.*

*À CAPES e à UEM pelo suporte financeiro.*

*Ao Departamento de Química e de Pós-Graduação em Química da UEM, pela disponibilidade de concretização deste trabalho, principalmente, ao Claudemir e à Cristina.*

*Ao Prof. Dr. Celso Vataru Nakamura e à aluna Phercyles Veiga dos Santos do Departamento de Análises Clínicas da UEM pelas avaliações anti-tripanososoma e de citotoxicidade.*

*À Ivânia pela amizade, ajuda e realização dos espectros de RMN.*

*À Ana pelos espectros de IV.*

*Ao Moacir e Frimel pela colaboração.*

*Aos professores membros da banca, Profa. Dra. Silvana Maria de Oliveira Santin, Profa. Dra. Ângela Malheiros, Prof. Dr. Ernani Abicht Basso e a Profa. Dra. Cecília Maria Alves de Oliveira, pela atenção e disposição.*

*E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.*

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b>	<b>iv</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>v</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b>	<b>vii</b>
<b>ÍNDICE DE ESPECTROS</b>	<b>ix</b>
<b>LISTA DE ABREVIÇÕES E SÍMBOLOS</b>	<b>xviii</b>
<b>RESUMO</b>	<b>xx</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xxii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1. Produtos Naturais e a Síntese Orgânica	1
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>3</b>
2.1. Ácido Caurenóico: Atividades Biológicas e Derivados Bioativos	3
2.2. Tiossemicarbazonas: Considerações Moleculares e Eletrônicas e Métodos de Obtenção	5
2.2.1. Tiossemicarbazonas: Propriedades Farmacológicas	9
2.2.2. Tiossemicarbazonas Derivadas de Terpenos Naturais	14
2.3. Doença de Chagas	16
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>19</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
4.1. Ácido Caurenóico (1)	20
4.2. Reações de Transformações do Ácido Caurenóico	20
4.2.1. Isotiocianato (43) e Tiocianato (44) Derivados do Ácido Caurenóico	21
4.2.2. Tiossemicarbazida Derivada do Ácido Caurenóico (45)	23

4.2.3. Benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico (46 a 56)	27
4.3. Avaliação biológica: Atividade Anti-tripanosossoma e Avaliação Citotóxica	30
<b>5. ANÁLISE ESPECTRAL E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL</b>	<b>35</b>
5.1. Ácido Caurenóico (1)	35
5.2. Isotiocianato Derivado do Ácido Caurenóico (43)	48
5.3. Tiossianato Derivado do Ácido Caurenóico (44)	60
5.4. Tiossemicarbazida Derivada do Ácido Caurenóico (45)	71
5.5. Benzaldeído-tiossemicarbazona Derivada do Ácido Caurenóico (46)	84
5.6. Benzaldeído-tiossemicarbazonas Substituídas Derivadas do Ácido Caurenóico	102
5.6.1. <i>para</i> metila (47), metoxila (48), hidroxila (49) e dimetilamino (50) benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico	102
5.6.2. <i>orto</i> (51), <i>meta</i> (52) e <i>para</i> (53) nitro-benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido caurenóico	146
5.6.3. <i>orto</i> (54), <i>meta</i> (55) e <i>para</i> (56) cloro-benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico	181
	<b>223</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>224</b>
7.1. Instrumentação e Material Cromatográfico	224
7.2. Solventes e Reagentes	225
7.3. Extração e Isolamento do Ácido Caurenóico	226
7.3.1. Coleta e Secagem da Planta	226
7.3.2. Preparação do Extrato das Cascas e Isolamento do Ácido Caurenóico	227
7.4. Síntese do Isotiocianato Derivado do Ácido caurenóico	227
7.4.1. Preparação do Ácido Isotiocianico	227



7.4.2. Reação do Ácido Caurenóico com Ácido Isotiocianico.	228
7.5. Procedimento Geral para a Síntese da Tiossemicarbazida Derivada do Ácido Caurenóico	229
7.5.1. Preparação da Hidrazina	229
7.5.2. Reação do Isotiocianato Derivado do Ácido Caurenóico (43) com Hidrazina.	229
7.6. Procedimento Geral para a Síntese das Benzaldeído Tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico (46 a 56)	230
7.7. Determinação do Ponto de Fusão dos Compostos 1 e 43 a 56	231
7.8. Determinação do $\alpha_D^{20}$ dos Compostos 1 e 43 a 56	232
7.9. Avaliação biológica: Atividade Anti-tripanosossoma e Avaliação Citotóxica	233
7.9.1. Microorganismos e Condições de Crescimento para Atividade Anti-tripanosossoma	233
7.9.1.2. Avaliação da Atividade Anti-tripanosossoma <i>in vitro</i>	234
7.9.2. Avaliação Citotóxica	234
<b>8. REFERÊNCIAS</b>	<b>236</b>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas	<b>7</b>
<b>Esquema 2.</b> Obtenção de tiossemicarbazonas pelo método convencional (a) e em solução neutra (b)	<b>8</b>
<b>Esquema 3.</b> Mecanismo de formação de tiossemicarbazonas	<b>9</b>
<b>Esquema 4.</b> Métodos de obtenção de tiossemicarbazonas: reação com ditiocarbamato (a) e reação com disulfeto de carbono (b)	<b>9</b>
<b>Esquema 5.</b> Rota sintética para obtenção das benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do <i>R</i> -(+)-limoneno	<b>15</b>
<b>Esquema 6:</b> Rota sintética para obtenção das benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico (1)	<b>21</b>
<b>Esquema 7.</b> Proposta para formação dos compostos 43 e 44	<b>22</b>
<b>Esquema 8.</b> Equilíbrio de dissociação do dicloreto de hidrazina	<b>24</b>
<b>Esquema 9.</b> Proposta I para formação do composto 45	<b>24</b>
<b>Esquema 10.</b> Proposta II para formação do composto 45	<b>25</b>
<b>Esquema 11.</b> Proposta para a formação dos compostos 46 a 56	<b>28</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Numeração da cadeia principal das tiossemicarbazonas	<b>6</b>
<b>Figura 2.</b> Arranjos estruturais (a e b) e comprimentos de ligação (c) de tiossemicarbazonas	<b>6</b>
<b>Figura 3.</b> Estrutura molecular da pirrol-2-carboxialdeído-tiossemicarbazona (a) e ilustração da ligação hidrogênio intramolecular por difratometria de raios-X (b)	<b>6</b>
<b>Figura 4.</b> Formas evolutivas do protozoário <i>Trypanosoma cruzi</i> : amastigotas (a), epimastigotas (b) e tripomastigotas (c)	<b>17</b>
<b>Figura 5.</b> <i>Triatoma infestans</i> , vetor do <i>Trypanosoma cruzi</i> .	<b>17</b>
<b>Figura 6.</b> Ataque do HSCN pela face menos impedida, face $\alpha$ .	<b>23</b>
<b>Figura 7.</b> Efeito sobre a reatividade da carbonila de acordo com a posição do substituinte nitro no nitro-benzaldeído	<b>29</b>
<b>Figura 8.</b> Estruturas químicas do nifurtimox (nfx) e benznidazol (bnz) (a) e proposta do mecanismo de ação do nfx (b)	<b>33</b>
<b>Figura 9.</b> Principais correlações de HMBC e NOESY para o composto 1	<b>36</b>
<b>Figura 10.</b> Principais correlações de HMBC e NOESY para o composto 43	<b>49</b>
<b>Figura 11.</b> Principais correlações de HMBC e NOESY para composto 44	<b>61</b>
<b>Figura 12.</b> Principais correlações de HMBC e NOESY para o composto 45	<b>72</b>
<b>Figura 13.</b> Principais correlações de HMBC e NOESY do composto 46.	<b>85</b>
<b>Figura 14.</b> Isômero com configuração Z do composto 46.	<b>85</b>

<b>Figura 15.</b> Isômeros do composto 46 com arranjo estrutural <i>anti</i> entre a tiocarbonila e N1 com configuração <i>Z</i> (acima) e <i>E</i> (abaixo)	<b>86</b>
<b>Figura 16.</b> Correlações de NOESY do composto 47	<b>104</b>
<b>Figura 17.</b> Principais correlações de NOESY do composto 48	<b>104</b>
<b>Figura 18.</b> Principais correlações de NOESY do composto 49	<b>104</b>
<b>Figura 19.</b> Correlações de NOESY do composto 50	<b>105</b>
<b>Figura 20.</b> Correlações de NOESY do composto 51	<b>147</b>
<b>Figura 21.</b> Correlações de NOESY do composto 52	<b>148</b>
<b>Figura 22.</b> Principais correlações de NOESY do composto 53	<b>148</b>
<b>Figura 23.</b> Principais correlações de HMBC e NOESY do composto 54	<b>183</b>
<b>Figura 24.</b> Correlações de HMBC e NOESY do composto 55	<b>183</b>
<b>Figura 25.</b> Principais correlações de NOESY do composto 56	<b>183</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Dados dos experimentos realizados para a obtenção de 43	<b>23</b>
<b>Tabela 2.</b> Dados dos experimentos realizados para a obtenção de 45	<b>27</b>
<b>Tabela 3.</b> Dados dos experimentos realizados para a obtenção de 46 a 56	<b>30</b>
<b>Tabela 4.</b> Valores de $CC_{50}$ para células LLMCK <sub>2</sub> e $CI_{50}$ para forma epimastigota de <i>Trypanosoma cruzi</i> e seus respectivos índices de seletividade (IS).	<b>31</b>
<b>Tabela 5.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, CDCl <sub>3</sub> /TMS) para o composto 1	<b>37</b>
<b>Tabela 6.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, CDCl <sub>3</sub> /TMS) para o composto 43	<b>50</b>
<b>Tabela 7.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, CDCl <sub>3</sub> /TMS) para o composto 44	<b>62</b>
<b>Tabela 8.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) para o composto 45	<b>74</b>
<b>Tabela 9.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) para o composto 46	<b>88</b>
<b>Tabela 10.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) para o composto 47	<b>107</b>
<b>Tabela 11.</b> Dados de RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C/DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) para o composto 48	<b>117</b>

<b>Tabela 12.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 49	<b>127</b>
<b>Tabela 13.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 50	<b>136</b>
<b>Tabela 14.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 51	<b>150</b>
<b>Tabela 15.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 52	<b>161</b>
<b>Tabela 16.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 53	<b>172</b>
<b>Tabela 17.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 54	<b>185</b>
<b>Tabela 18.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 55	<b>198</b>
<b>Tabela 19.</b> Dados de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 56	<b>213</b>
<b>Tabela 20.</b> Ponto de fusão do ácido caurenóico (1) e seus derivados (43 a 56)	<b>232</b>
<b>Tabela 21.</b> $\alpha_D^{20}$ do ácido caurenóico (1) e seus derivados (43 a 56)	<b>233</b>

## ÍNDICES DE ESPECTROS

### Espectros de RMN de $^1\text{H}$

<b>E R <math>^1\text{H}</math>-1.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1	<b>38</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-2.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 43	<b>51</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-3.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 44	<b>63</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-4.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 45	<b>75</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-5.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 46	<b>89</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-6.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 47	<b>108</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-7.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 48	<b>118</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-8.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 49	<b>128</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-9.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 50	<b>137</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-10.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 51	<b>151</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-11.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 52	<b>162</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-12.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 53	<b>173</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-13.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 54	<b>186</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 55	<b>200</b>
<b>E R <math>^1\text{H}</math>-15.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 56	<b>214</b>

## Espectros de RMN de $^{13}\text{C}$

<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-1}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1	<b>39</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-2}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 43	<b>52</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-3}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 44	<b>64</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-4}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 45	<b>76</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-5}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 46	<b>90</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-6}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 47	<b>109</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-7}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 48	<b>119</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-8}</math>.</b> Espectro na de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 49	<b>129</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-9}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (300,06 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 50	<b>138</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-10}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 51	<b>152</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-11}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 52	<b>163</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-12}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 53	<b>174</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-13}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 54	<b>187</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-14}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 55	<b>201</b>
<b>E R <math>^{13}\text{C}/\text{DEPT-15}</math>.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,45 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 56	<b>215</b>



## Espectros de RMN de HMQC

<b>E R HMQC-1.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1	<b>40</b>
<b>E R HMQC-1 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1.	<b>41</b>
<b>E R HMQC-2.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 43	<b>53</b>
<b>E R HMQC-3.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 44	<b>65</b>
<b>E R HMQC-4.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 45	<b>77</b>
<b>E R HMQC-5.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 46	<b>91</b>
<b>E R HMQC-5 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 46	<b>92</b>
<b>E R HMQC-6.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 47	<b>110</b>
<b>E R HMQC-7.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 48	<b>120</b>
<b>E R HMQC-8.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 49	<b>130</b>
<b>E R HMQC-9.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 50	<b>139</b>
<b>E R HMQC-10.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 51	<b>153</b>
<b>E R HMQC-11.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 52	<b>164</b>
<b>E R HMQC-12.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 53	<b>175</b>
<b>E R HMQC-13.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 54	<b>188</b>
<b>E R HMQC-13 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 54	<b>189</b>
<b>E R HMQC-14.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 55	<b>202</b>

<b>E R HMQC-14 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>203</b>
<b>E R HMQC-15.</b> Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 56	<b>216</b>

### Espectros de RMN de HMBC

<b>E R HMBC-1.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 1	<b>42</b>
<b>E R HMBC-1 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 1	<b>43</b>
<b>E R HMBC-2.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 43	<b>54</b>
<b>E R HMBC-2 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 43	<b>55</b>
<b>E R HMBC-3.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , $\text{CDCl}_3$ /TMS) do composto 44	<b>66</b>
<b>E R HMBC-4.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 45	<b>78</b>
<b>E R HMBC-4 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 45	<b>79</b>
<b>E R HMBC-5.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46	<b>93</b>
<b>E R HMBC-5 - Expansão.</b> Mapa de contornos (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46	<b>94</b>
<b>E R HMBC-6.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54	<b>190</b>
<b>E R HMBC-6 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54	<b>191</b>
<b>E R HMBC-7.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>204</b>
<b>E R HMBC-7 - Expansão.</b> Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>205</b>

## Espectros de RMN de COSY

<b>E R COSY-1.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 1	<b>44</b>
<b>E R COSY-1 - Expansão.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 1	<b>45</b>
<b>E R COSY-2.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 43	<b>56</b>
<b>E R COSY-3.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 44	<b>67</b>
<b>E R COSY-4.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 45	<b>80</b>
<b>E R COSY-5.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 46	<b>95</b>
<b>E R COSY-5 - Expansão.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 46	<b>96</b>
<b>E R COSY-6.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 47	<b>111</b>
<b>E R COSY-7.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 48	<b>121</b>
<b>E R COSY-8.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 49	<b>131</b>
<b>E R COSY-9.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 50	<b>140</b>
<b>E R COSY-10.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 51	<b>154</b>
<b>E R COSY-10 - Expansão.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 51	<b>155</b>
<b>E R COSY-11.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 52	<b>165</b>
<b>E R COSY-11 - Expansão.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 52	<b>166</b>
<b>E R COSY-12.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 53	<b>176</b>
<b>E R COSY-13.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> /TMS) do composto 54	<b>192</b>

<b>E R COSY-13 - Expansão.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54	<b>193</b>
<b>E R COSY-14.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>206</b>
<b>E R COSY-14 - Expansão.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>207</b>
<b>E R COSY-15.</b> Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 56	<b>217</b>

### Espectros de RMN de NOESY

<b>E R NOESY-1.</b> Mapa de contornos de NOESY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 1	<b>46</b>
<b>E R NOESY-2.</b> Mapa de contornos de NOESY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 43	<b>57</b>
<b>E R NOESY-3.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, CDCl <sub>3</sub> /TMS) do composto 44	<b>68</b>
<b>E R NOESY-4.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 45	<b>81</b>
<b>E R NOESY-5.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46	<b>97</b>
<b>E R NOESY-5 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46	<b>98</b>
<b>E R NOESY-5 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46	<b>99</b>
<b>E R NOESY-6.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 47	<b>112</b>
<b>E R NOESY-6 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 47	<b>113</b>
<b>E R NOESY-6 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 47	<b>114</b>
<b>E R NOESY-7.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 48	<b>122</b>
<b>E R NOESY-7 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz para <sup>1</sup> H e 75,45 MHz para <sup>13</sup> C, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 48	<b>123</b>

<b>E R NOESY-7 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz para $^1\text{H}$ e 75,45 MHz para $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 48	<b>124</b>
<b>E R NOESY-8.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 49	<b>132</b>
<b>E R NOESY-8 - Expansão.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 49	<b>133</b>
<b>E R NOESY-9.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 50	<b>141</b>
<b>E R NOESY-9 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 50.	<b>142</b>
<b>E R NOESY-9 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 50	<b>143</b>
<b>E R NOESY-10.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 51.	<b>156</b>
<b>E R NOESY-10 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 51	<b>157</b>
<b>E R NOESY-10 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 51	<b>158</b>
<b>E R NOESY-11.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 52	<b>167</b>
<b>E R NOESY-11 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 52	<b>168</b>
<b>E R NOESY-11 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 52	<b>169</b>
<b>E R NOESY-12.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 53	<b>177</b>
<b>E R NOESY-12 - Expansão.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 53	<b>178</b>
<b>E R NOESY-13.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54	<b>194</b>
<b>E R NOESY-13 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54	<b>195</b>
<b>E R NOESY-13 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54	<b>196</b>
<b>E R NOESY-14.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>208</b>

<b>E R NOESY-14 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>209</b>
<b>E R NOESY-14 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 55	<b>210</b>
<b>E R NOESY-15.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 56	<b>218</b>
<b>E R NOESY-15 - Expansão 1.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 56	<b>219</b>
<b>E R NOESY-15 - Expansão 2.</b> Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 56	<b>220</b>

### **Espectros de Massas**

<b>E M-1.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 0,89) do composto 43	<b>58</b>
<b>E M-2.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 1,53 - 1,75) do composto 44	<b>69</b>
<b>E M-3.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,25) do composto 45	<b>82</b>
<b>E M-4.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,51) do composto 46	<b>100</b>
<b>E M-5.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 3,39) do composto 47	<b>115</b>
<b>E M-6.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,79 - 2,83) do composto 48	<b>125</b>
<b>E M-7.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,80 - 2,86) do composto 49	<b>134</b>
<b>E M-8.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,51) do composto 50	<b>144</b>
<b>E M-9.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,38 - 2,44) do composto 51	<b>159</b>
<b>E M-10.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,72 - 2,79) do composto 52	<b>170</b>
<b>E M-11.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,14 - 2,19) do composto 53	<b>179</b>
<b>E M-12.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 1,37 - 1,44) do composto 54	<b>197</b>
<b>E M-13.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,05) do composto 55	<b>211</b>
<b>E M-14.</b> Espectro de massas (70 eV, TR = 2,73) do composto 56	<b>221</b>

### **Espectros de Infravermelho**

<b>E IV-1.</b> Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto (1)	<b>47</b>
<b>E IV-2.</b> Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 43	<b>59</b>
<b>E IV-3.</b> Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 44	<b>70</b>
<b>E IV-4.</b> Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 45	<b>83</b>

<b>E IV-5.</b> Espectro na região do infravermelho (Pastilha/KBr) do composto 46	<b>101</b>
<b>E IV-6.</b> Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 47	<b>116</b>
<b>E IV-7.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 48	<b>126</b>
<b>E IV-8.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 49	<b>135</b>
<b>E IV-9.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 50	<b>145</b>
<b>E IV-10.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 51	<b>160</b>
<b>E IV-11.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 52	<b>171</b>
<b>E IV-12.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 53	<b>180</b>
<b>E IV-13.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 54	<b>198</b>
<b>E IV-14.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 55	<b>212</b>
<b>E IV-15.</b> Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto 56	<b>222</b>

### **Curvas de DSC**

<b>DSC-1.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 1	<b>47</b>
<b>DSC-2.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 43	<b>59</b>
<b>DSC-3.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 44	<b>70</b>
<b>DSC/TGA-4.</b> Curvas de DSC e TGA (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 45	<b>83</b>
<b>DSC-5.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 46	<b>101</b>
<b>DSC-6.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 47	<b>116</b>
<b>DSC-7.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 48	<b>126</b>
<b>DSC-8.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 49	<b>135</b>
<b>DSC-9.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 50	<b>145</b>
<b>DSC-10.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 51	<b>160</b>
<b>DSC-11.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 52	<b>171</b>
<b>DSC-12.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 53	<b>180</b>
<b>DSC-13.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 54	<b>198</b>
<b>DSC-14.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 55	<b>212</b>
<b>DSC-15.</b> Curva de DSC (10 °Cmin <sup>-1</sup> , 50 mLmin <sup>-1</sup> N <sub>2</sub> ) do composto 56	<b>222</b>

## LISTA DE ABREVIACOES E SIMBOLOS

$^{13}\text{C}$	Carbono-13
CC	Cromatografia em Coluna
CC <sub>50</sub>	Concentrao Necessária para Causar Efeito Citotóxico em 50% das células
CCDA	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio Deuterado
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i> ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ), Espectroscopia de Correlao ou Correlao Homonuclear ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ )
d	Dubleto
dd	Duplo de Dupleto
dl	Dubleto Largo
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> , Incremento sem Distoro por Transferência de Polarizao
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido Deuterado
DSC	<i>Difference Scanning Calorimetry</i> , Calorimetria Diferencial de Varredura
E	Espectro
EM	Espectro de Massas
eV	elétron volt
FTIR	<i>Fourier Transform Infrared Spectrometry</i> , espectroscopia no infravermelho com transformada de <i>Fourier</i>
$^1\text{H}$	Próton
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> , Correlao Heteronuclear a Múltiplas Ligaoes
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i> , Correlao Heteronuclear de <i>Quantum</i> -Múltiplo
HSCN	cido Isotiocianico
HSCN-CHCl <sub>3</sub>	Soluo de cido Isotiocianico em Clorofórmio
Hz	<i>hertz</i>
IC <sub>50</sub>	Concentrao Requerida para 50% de Inibio da Populao



<b>IS</b>	Índice de Seletividade
<b>J</b>	Constante de Acoplamento
<b>m</b>	Multiplete
<b>m/z</b>	Relação massa/carga
<b>MHz</b>	<i>megahertz</i>
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato de Sódio
<b>NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub></b>	Hidrazina
<b>NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.2HCl</b>	Dicloridrato de Hidrazina
<b>NOESY</b>	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i> , Espectroscopia de Amplificação Nuclear de <i>Overhauser</i> ou Efeito <i>Overhauser</i> Nuclear (NOE) a Duas Dimensões
<b>ppm</b>	Partes Por Milhão
<b>Rend.</b>	Rendimento
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>s</b>	Singleto
<b>sl</b>	Singleto Largo
<b>t</b>	Triplete
<b>t.a.</b>	Temperatura Ambiente
<b><i>T. cruzi</i></b>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<b>td</b>	Triplete de Dubleto
<b>Temp.</b>	Temperatura
<b>TGA</b>	Thermogravimetric Analysis, Análise Termogravimétrica
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TR</b>	Tempo de Retenção
<b><math>\alpha_D^{20}</math></b>	Desvio do Plano da Luz Plano Polarizada à 20°C
<b><math>\delta</math></b>	Deslocamento Químico
<b><math>\delta_c</math></b>	Deslocamento Químico de Carbono 13
<b><math>\delta_H</math></b>	Deslocamento Químico de Próton

## RESUMO

Na busca por compostos com atividade antitumoral e parasiticida, e considerando que a grande maioria das tiossemicarbazonas descritas na literatura apresenta variações estruturais apenas no carbono imínico, o nosso grupo de pesquisa iniciou a síntese de novas tiossemicarbazonas derivadas de produtos naturais contendo uma unidade monoterpênica ligada ao nitrogênio terminal. E, dando continuidade ao projeto, estendeu-se a pesquisa para a síntese de novas tiossemicarbazonas derivadas de diterpeno.

O presente trabalho descreve a síntese de novas tiossemicarbazonas substituídas em seu carbono imínico com um grupo fenil ou fenil substituído e seu nitrogênio terminal com uma unidade diterpênica, o ácido caurenóico que foi isolado da espécie *Croton floribundus* (Euphorbiaceae).

As benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico foram sintetizadas, com rendimento entre 60 e 96%, através da condensação entre a tiossemicarbazida correspondente e o benzaldeído ou os seus derivados substituídos em *para* com os grupos metila, metoxila, hidroxila e dimetilamino e em *orto*, *meta* e *para* com os grupos nitro e cloro. Da mesma forma, a tiossemicarbazida foi obtida, com 82% de rendimento, pela reação entre hidrazina e o seu respectivo isotiocianato, que foi obtido com 58% de rendimento, pela reação entre o ácido caurenóico e o ácido isotiocianico.

Todos os compostos sintetizados, com exceção, da tiossemicarbazida e da *p*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona sintetizadas foram mais ativos que o ácido caurenóico sobre a forma epimastigota de *Trypanosoma cruzi*, destacando-se a *o*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona com  $CI_{50}$  de 2  $\mu$ M.

Os compostos sintetizados apresentam significativa toxicidade sobre as células LLMCK<sub>2</sub>, sendo os menores efeitos tóxicos apresentados pelas *p*-dimetilamino-benzaldeído-tiossemicarbazona e *o*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona.

Portanto, as benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico apresentaram uma potencialização da atividade anti-tripanosoma quando comparada a do ácido caurenóico, sem diminuição significativa dos seus valores citotóxicos frente às células testadas. Porém, as elevadas citotoxicidades expressadas pelas mesmas podem ser indícios destas serem potenciais agentes anticâncer.

**PALAVRAS-CHAVE:** benzaldeído-tiossemicarbazona, ácido caurenóico, atividade anti-tripanosoma, *Trypanosoma cruzi*.

**ABSTRACT**

In the search for compounds with antitumoral and parasiticide activities, and considering that the great majority of the thiosemicarbazones described in the literature presents structural variations just in iminic carbon, our research group began the synthesis of new thiosemicarbazones derivatives of natural products containing a monoterpene unit linked to terminal nitrogen. And, giving continuity to the project, the research was extended for the synthesis of new thiosemicarbazones derivatives of diterpene.

The present work describes the synthesis of new thiosemicarbazones substituted in its iminic carbon with a phenyl moiety or phenyl substituted and its terminal nitrogen with a diterpene unit, the kaurenoic acid that was isolated of the species *Croton floribundus* (Euphorbiaceae).

The benzaldehyde-thiosemicarbazones derivatives of the kaurenoic acid were synthesized, yielding between 60 and 96%, through the condensation between the corresponding thiosemicarbazide and the benzaldehyde and its derivatives substituted in *para* with methyl, methoxyl, hydroxyl and dimethylamine moieties and in *ortho*, *meta* and *para* with nitro and chloro moieties. In the same way, the thiosemicarbazide was obtained, with 82% of yield, by the reaction between hydrazine and its respective isothiocyanate that was obtained with 58% of yield by the reaction between kaurenoic acid and isothiocyanic acid.

All synthesized compounds, with exception of the thiosemicarbazide and *p*-nitro-benzaldehyde-thiosemicarbazone synthesized, were more active

than kaurenoic acid against epimastigote form of *Trypanosoma cruzi*, standing out the *o*-nitro-benzaldehyde-thiosemicarbazone with IC<sub>50</sub> of 2 μM.

The synthesized compounds present significant toxicity on the cells LLMCK<sub>2</sub> and the smallest toxic effects were presented by *p*-dimethylamine-benzaldehyde-thiosemicarbazone and *o*-chloro-benzaldehyde-thiosemicarbazone.

Therefore, the benzaldehyde-thiosemicarbazones derivatives of kaurenoic acid showed an increase of the anti-trypanosomal activity when compared to the kaurenoic acid, without significant diminishing of their cytotoxic values for the tested cells. However, the high cytotoxicities expressed by the same ones are indications of these as potential anticancer agents.

**Keywords:** benzaldehyde-thiosemicarbazones, kaurenoic acid, anti-tri-panosomal activity, *Trypanosoma cruzi*.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Produtos Naturais e a Síntese Orgânica

A terapêutica moderna, composta por um grande número de medicamentos com ações específicas sobre receptores, enzimas e canais iônicos, certamente não teria atingido o grau de desenvolvimento atual não fosse o auxílio dos produtos naturais, pois se estima que aproximadamente 40% dos medicamentos disponíveis na terapêutica moderna foram desenvolvidos direta ou indiretamente a partir de fontes naturais, sendo 25% de plantas, 13% de microorganismos e 3% de animais<sup>1,2</sup>. A Organização Mundial da Saúde avalia que 80% da população deste planeta, de algum modo, utiliza plantas medicinais como medicamentos<sup>3</sup>.

Os primeiros estudos com plantas conhecidas como medicinais, com base científica a partir do século XIX, resultaram no isolamento de alguns metabólitos secundários, melhor conceituados metabólitos especiais, que se consagraram como princípios ativos eficazes e que até hoje, ainda são muito empregados no tratamento de certas doenças, a exemplo da morfina, quinina, cânfora, e cocaína<sup>4</sup>.

De acordo com Salvatore Forenza, Diretor executivo do *Lead Discovery-Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute*, a química medicinal é responsável pela produção de quase todas as classes de substâncias, em média de 50 a 100 substâncias por semana<sup>4</sup>. Nos anos 90, a necessidade de inovação e carência de novos medicamentos para o tratamento adequado de doenças, pressão entre as próprias indústrias e, sobretudo, as vantagens competitivas e declínio de produtividade fizeram com que a indústria farmacêutica passasse a investir soma considerável de recursos visando o desenvolvimento de novos medicamentos. Para acelerar este processo, as indústrias farmacêuticas vêm trabalhando em parceria com universidades e centros de pesquisas, utilizando métodos modernos, como a química combinatória acoplada aos ensaios de alta capacidade totalmente computadorizados<sup>1</sup> que mudaram radicalmente os

programas de descoberta de novos fármacos, aumentando em centenas de vezes a produtividade de novas substâncias químicas bioativas<sup>4</sup>.

A descoberta de produtos naturais bioativos constitui, portanto, não apenas uma necessidade de sua própria identificação, mas, principalmente, contribui para o conhecimento de novas substâncias químicas que podem ser usadas como matrizes para a descoberta de novos fármacos que, muitas vezes, podem ser obtidos mais facilmente e, talvez, a custos menores com o uso dos recursos sintéticos<sup>1</sup>.

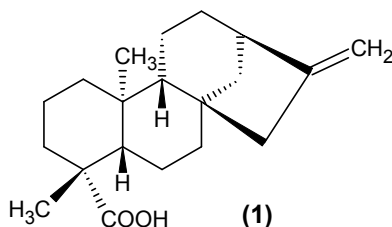
Na química medicinal, a otimização das estratégias de síntese é um passo importante para obter os melhores resultados e para diminuir os custos. Por isso, uma boa estratégia permite conseguir um grupo de teste importante para realizar um tratamento quantitativo da relação estrutura-atividade.

Cabe ressaltar que entre os produtos naturais de origem vegetal se encontram diversos tipos de arranjos moleculares como terpenos, flavonóides, lignanas, cumarinas, quinonas e alcalóides de diversas categorias, entre outros, que atestam que a diversidade vegetal é uma fonte inesgotável de modelos originais de arquiteturas moleculares. Desta forma, percebe-se que os produtos naturais de uma forma geral tornam-se um enorme e fantástico laboratório de síntese orgânica<sup>4,5</sup>.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Ácido Caurenóico: Atividades Biológicas e Derivados Bioativos

O ácido *ent*-caur-16-en-19-óico, ácido caurenóico (**1**), pertence à importante classe dos diterpenos tetracíclicos denominados cauranos<sup>2,6-9</sup> e foi isolado pela primeira vez em 1964 da espécie *Ricinocarpus stylosus* (Euphorbiaceae)<sup>10</sup>. Posteriormente, foi encontrado em várias plantas, como *Phebalium rude* (Rutaceae)<sup>11</sup>, *Ichthyothere terminalis* (Compositae)<sup>12</sup>, *Xylopiia sericea* (Annonaceae)<sup>14</sup>, entre outras.

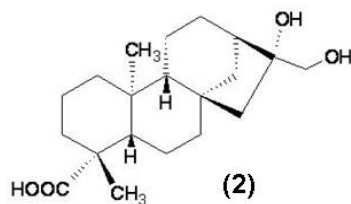


Além das espécies citadas acima, ele está presente em abundância na espécie *Croton floribundus* (Euphorbiaceae)<sup>14</sup> onde representa, em média, 2% do peso seco das cascas e é o principal constituinte na espécie *Acmela brasiliensis* (Compositae)<sup>15,16</sup>.

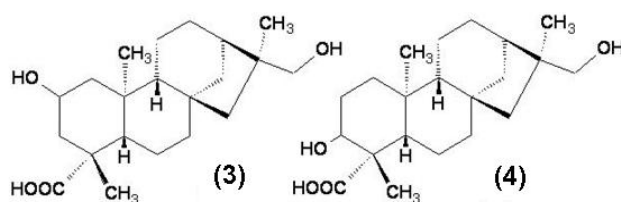
Na literatura, é reportado uma enorme variedade de atividades biológicas para o ácido caurenóico (**1**), como por exemplo, antimicrobiana, antifertilizante, antiinflamatória e citotóxica<sup>17</sup>. Ainda são encontradas descrições de suas ações antiproliferativa, espermaticida e genotóxica<sup>18</sup>, vasodilatadora<sup>19</sup>, antitumoral<sup>20,21</sup>, bactericida<sup>21-26</sup>, antifúngica<sup>24,26,27</sup> e anti-tripanosossoma<sup>17,28</sup>, dentre outras.

Além disso, diversos derivados naturais bioativos do ácido caurenóico foram isolados em várias espécies, como o ácido *ent*-16 $\beta$ ,17-dihidroxicaur-19-óico (**2**) isolado do extrato metanólico das frutas frescas da espécie *Annona squamosa* L. (Annonaceae) que mostrou inibição na replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em células linfócitas da linhagem H9, com EC<sub>50</sub> (50% da concentração máxima efetiva) de 0,8 $\mu$ g/mL<sup>29</sup>.



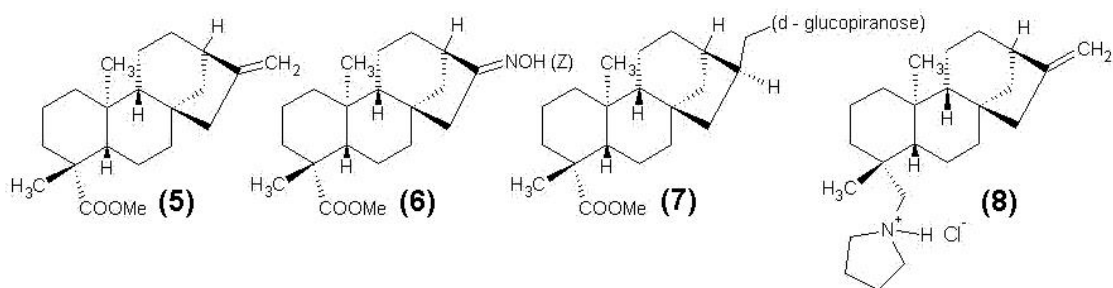


Outros dois isômeros derivados do ácido caurenóico, o ácido *ent*-2,16,17-trihidroxi-cauran-19-óico (**3**) e o ácido *ent*-3,16,17-trihidroxi-cauran-19-óico (**4**) isolados do extrato acetona-água da espécie *Mikania hirsutissima* (Compositae) revelaram atividade antiproliferativa frente a células da linhagem HPBMC<sup>30</sup>.

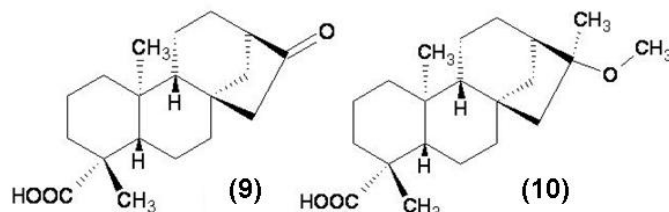


Devido à busca de novas moléculas bioativas, recentemente, diversos tipos de derivados de diterpenos naturais, incluindo o ácido caurenóico, estão sendo preparados e investigados quanto ao seu potencial biológico<sup>7,31-36</sup>.

O ácido caurenóico e vários derivados sintetizados a partir dele, como aminas, amidas, oximas e cloridratos, ésteres e glicosídeos entre outros, foram ensaiados, *in vitro*, para atividade anti-tripanosossoma frente às formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*. De acordo com os resultados, o metil-*ent*-caur-16-en-19-oato (**5**), o metil-*ent*-16Z-oxima-17-norcauran-19-oato (**6**) e o *ent*-19-metoxicauran-19-oxo-16 $\alpha$ -17-yl- $\alpha$ -D-glucopiranosídeo (**7**) se mostraram mais ativos que o ácido caurenóico (**1**), e apenas o *ent*-cauran-16-en-19-pirrolidinamoniumcloro (**8**) manteve o mesmo resultado de atividade. Estes derivados, também, não apresentaram lise dos eritrócitos, efeito indesejável que o ácido caurenóico (**1**) apresenta mesmo sendo bastante ativo<sup>37,38</sup>.



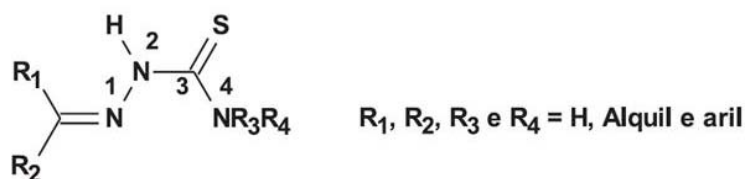
A avaliação da ação antifúngica de derivados de **1**, incluindo ésteres e amidas, frente ao fungo dermatófito *Epidermophyton floccosum* (C114), evidenciou que somente o ácido caurenóico (**1**), o ácido 16-oxo-norcaurenóico (**9**) e o ácido 16- $\alpha$ -metoxicaurenóico (**10**), derivados que continham um grupo carboxila de ácido, apresentaram ação moderada<sup>17</sup>.



## 2.2. Tiossemicarbazonas: Considerações Moleculares e Eletrônicas e Métodos de Obtenção

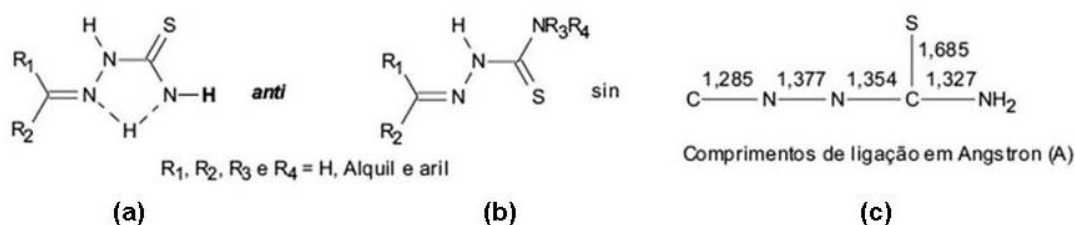
As tiossemicarbazonas, importante classe de compostos sintéticos, têm sido estudadas na química medicinal há mais de 50 anos por apresentarem diferentes tipos de atividades biológicas, seja na forma livre ou complexada, ou ainda, por atuarem como intermediários para a síntese de compostos heterocíclicos biologicamente ativos<sup>39,40</sup>.

A estrutura química das tiossemicarbazonas e a numeração dos átomos da cadeia principal, segundo a IUPAC, são mostradas na **Figura 1**<sup>9,39-41</sup>.

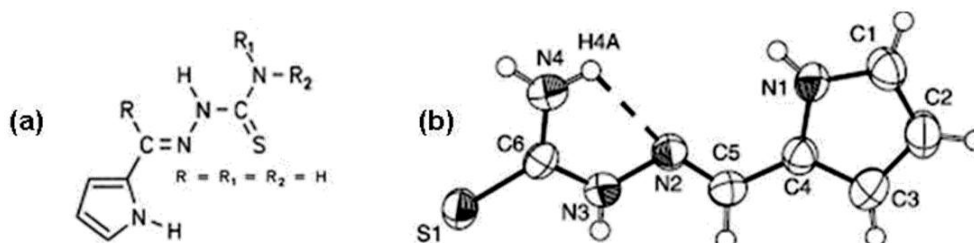


**Figura 1.** Numeração da cadeia principal das tiossemicarbazonas.

As tiossemicarbazonas não substituídas na posição N4 apresentam estrutura básica,  $R_1R_2-C=N-NHCS-NH_2$ , aproximadamente planar, com o átomo de enxofre em posição *anti* em relação ao átomo de nitrogênio da função imina (**Figura 2, a**)<sup>39,41</sup>. Fatores eletrônicos e estéricos contribuem para este arranjo estrutural, porém, possivelmente o fator mais importante é que o átomo de enxofre em posição *anti* possibilita a ocorrência de ligação hidrogênio intramolecular entre o nitrogênio da imina e os hidrogênios da tioamida, que é facilmente visualizada na pirrol-2-carboxialdeído tiossemicarbazona (**Figura 3**)<sup>42</sup>. Por outro lado, este arranjo estrutural muda significativamente se forem adicionados grupos substituintes na posição N4, favorecendo a conformação *sin* entre o átomo de nitrogênio da imina e o átomo de enxofre (**Figura 2, b**)<sup>39</sup>.

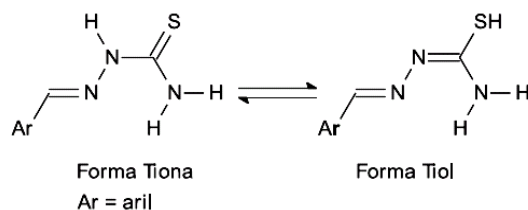


**Figura 2.** Arranjos estruturais (a e b) e comprimentos de ligação (c) de tiossemicarbazonas.



**Figura 3.** Estrutura molecular da pirrol-2-carboxialdeído tiossemicarbazona (a) e ilustração da ligação hidrogênio intramolecular por difratometria de raios-X (b).

As tiossemicarbazonas se apresentam como sistemas com extrema deslocalização eletrônica, principalmente quando há grupos aromáticos ligados ao carbono da imina (**Figura 2, b**), influenciando nos comprimentos de ligação (**Figura 2, c**). Devido à deslocalização dos elétrons  $\pi$ , as tiossemicarbazonas podem coexistir na forma tiona ou tiol em equilíbrio tautomérico<sup>39</sup>, **Esquema 1**.



**Esquema 1.** Formas tautoméricas das tiossemicarbazonas.

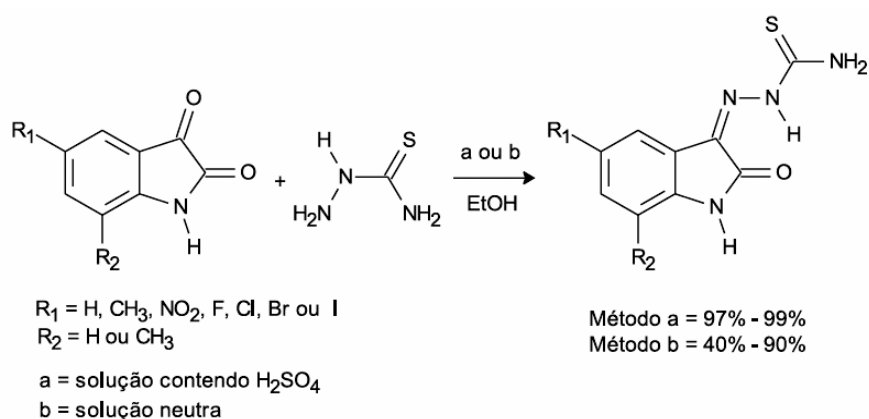
Como regra geral, as tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos tendem a formar preferencialmente o isômero *E*, termodinamicamente mais estável, enquanto que nas derivadas de cetonas assimétricas a proporção entre *E* e *Z* depende da estrutura dos substituintes ligados à carbonila<sup>39</sup>.

Sob o ponto de vista sintético, as tiossemicarbazonas apresentam como características principais<sup>39,40</sup>:

- Simplicidade nas reações de obtenção e manipulação, em detrimento de outras moléculas que exigem alto grau de complexidade e cuidado;
- Baixo custo de síntese e economia de átomos, no caso de obtenção por método convencional, pois uma vez que, com exceção da água que é liberada na sua síntese, todos os outros átomos dos compostos reagentes estarão presentes na molécula final;
- Fácil estocagem, não necessitando de estocagem especial nem tampouco de proteção à exposição de luz;
- Vasta aplicação como intermediários de muitos núcleos importantes, como por exemplo, em heterociclos de grande importância farmacológicas;
- Devido à natureza quimiosseletiva de sua formação, podem ser empregadas em diversas situações;
- Possuem excelentes propriedades químicas, como por exemplo, enorme facilidade para formarem complexos organometálicos, comportando-se como

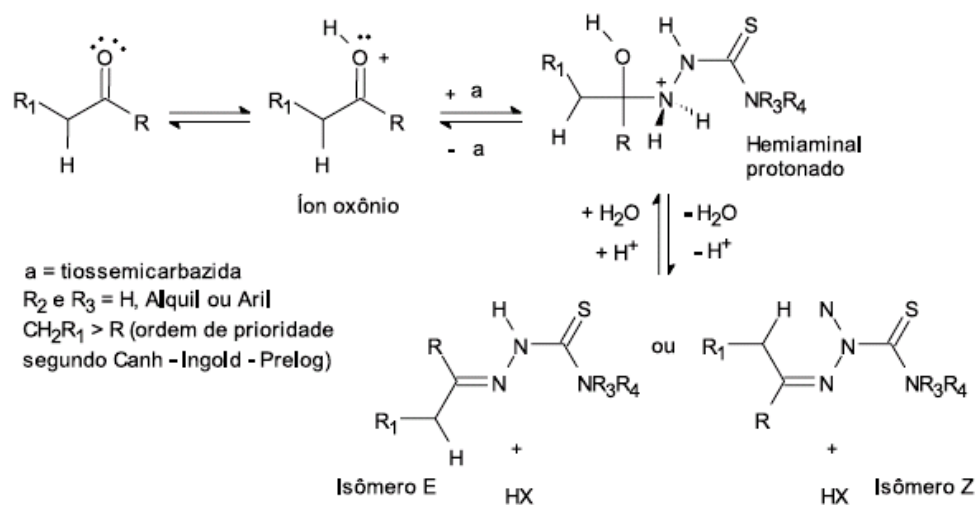
agentes quelantes. Propriedade essa que tem sido intensamente explorada devido aos complexos derivados de tiossemicarbazonas se apresentarem como importantes moléculas bioativas, que em muitas vezes, apresentam potenciais biológicos superiores que as tiossemicarbazonas correspondentes.

Os métodos de preparação das tiossemicarbazonas são extensamente estudados e relatados na literatura. Estes compostos são geralmente obtidos diretamente pela reação de condensação quimiosseletiva de tiossemicarbazidas com aldeídos ou cetonas (**Esquema 2**), recebendo a denominação de tiossemicarbazona após o nome do respectivo aldeído ou cetona condensado<sup>39</sup>.



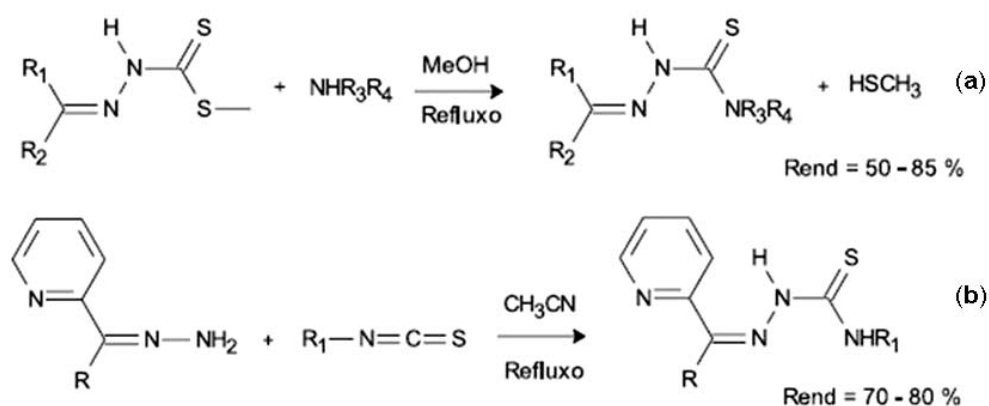
**Esquema 2.** Obtenção de tiossemicarbazonas pelo método convencional (**a**) e em solução neutra (**b**).

O mecanismo reacional é semelhante ao de formação de iminas. Um dos mecanismos propostos descrito na literatura<sup>39</sup>, inicia-se com a protonação do oxigênio da carbonila para formar o intermediário íon oxônio, seguida de ataque nucleofílico do nitrogênio N1 da tiossemicarbazida para formar o intermediário hemiaminal protonado. Este perde uma molécula de água e, após neutralização, forma-se a tiossemicarbazona (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Mecanismo de formação de tiossemicarbazonas.

Outros métodos de preparação de tiossemicarbazonas por meios indiretos que fazem uso de reação com ditiocarbamatos (a) e dissulfeto de carbono (b), por exemplo, são mostrados no **Esquema 4**<sup>39</sup>.



**Esquema 4.** Métodos de obtenção de tiossemicarbazonas: reação com ditiocarbamato (a) e reação com dissulfeto de carbono (b).

### 2.2.1. Tiossemicarbazonas: Propriedades Farmacológicas

Como mencionado anteriormente, as tiossemicarbazonas pertencem a uma classe de substâncias bastante conhecida por suas aplicações importantes

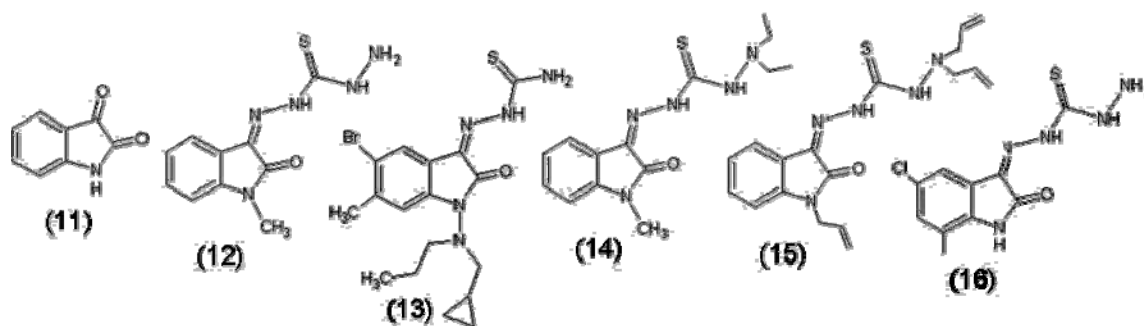
na pesquisa de novos fármacos, em função de seu largo espectro de ação. Estas apresentam, entre outras, atividade antiviral<sup>43</sup>, antimicrobiana<sup>44</sup>, antiproliferativa<sup>45</sup> e parasiticida, contra *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* e *Toxoplasma gondii*, agentes causadores da malária, doença de chagas e toxoplasmose, respectivamente<sup>46,47</sup>.

O importante perfil farmacológico exibido pelas tiossemicarbazonas é atribuído à alta afinidade que estas apresentam pela enzima ribonucleotídeo redutase, responsável pelo passo crucial na síntese do DNA e, conseqüentemente, da divisão celular e à capacidade que elas apresentam de formar complexos com cátions metálicos, formando quelatos. Neste sentido, as tiossemicarbazonas apresentam-se como ligantes versáteis tanto na forma neutra quanto na forma aniônica, podendo formar ligação coordenada com metais através do átomo de enxofre e do átomo de nitrogênio imínico ( $R_1R_2C=N-R_3$ ) que atuam na inibição de inúmeros alvos. Esta capacidade de formar ligação coordenada é aumentada se houver grupos doadores de elétrons ligados ao carbono da função imina<sup>40</sup>.

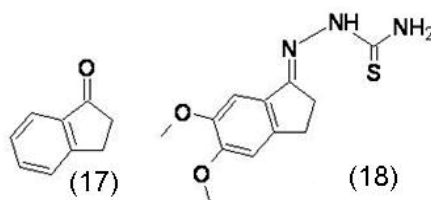
A seguir, são descritas as atividades biológicas de algumas tiossemicarbazonas de potencial valor biológico. Estas propriedades conferem às tiossemicarbazonas a possibilidade de serem aplicadas na busca por novas substâncias terapêuticas em diversos campos de pesquisa. Dentre estas, as atividades antitumorais e antiprotozoárias aparecem, sem dúvida, como as mais relevantes, devido aos importantes resultados encontrados na pesquisa acadêmica e industrial<sup>39</sup>.

Apesar do amplo perfil farmacológico destes compostos, pequenas modificações estruturais podem levar a manifestações de atividades biológicas específicas<sup>40,48</sup>, como por exemplo as tiossemicarbazonas derivadas da isatina (**11**). A N-metilisatina-tiossemicarbazona (**12**, metisazona<sup>®</sup>) utilizada clinicamente como antiviral na década de 60 no tratamento da profilaxia da varíola na Índia, passou mais tarde a ser utilizada no tratamento de complicações resultantes da vacinação, mas apresentava efeitos colaterais pronunciados sendo interrompido seu uso posteriormente<sup>40</sup>. A 4-metil-5-bromo-N-N(1-propil-1-etilciclopropano)-isatina-tiossemicarbazona (**13**), reportada recentemente na literatura<sup>44,49</sup>, é cerca

de seis vezes mais potente que a metisazona<sup>®</sup> (12), frente ao *Vaccinia vírus*. A N-metilisatina- $\beta$ -4':4'-dietil-tiossemicarbazona (14) e N-alil-isatina- $\beta$ -4':4'-dialil-tiossemicarbazona (15) bloqueiam a produção do vírus da imunodeficiência humana (HIV) através da inibição da atividade da transcriptase reversa<sup>35</sup>. A 3-metil-5-cloro-istatina-tiossemicarbazona (16) se mostra bastante ativa contra *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Plasmodium falciparum*, através da inibição de cisteínas proteases parasíticas<sup>50</sup>.

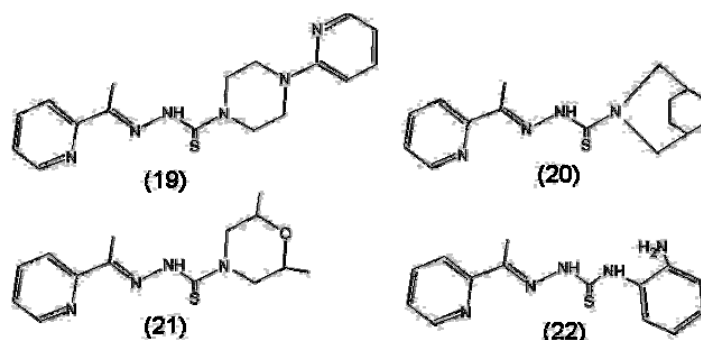


Muitos tipos diferentes de tiossemicarbazonas exibem atividades farmacológicas expressivas. Por exemplo, a 3,4-metoxi-1-indanona-tiossemicarbazona (18) derivada da 1-indanona (17) mostrou potente atividade contra o vírus da diarreia viral bovina com alto índice de seletividade. Este resultado representa uma alta potencialidade contra o vírus da Hepatite C, uma vez que ambos os vírus pertencem à família Flaviviridae<sup>51</sup>.

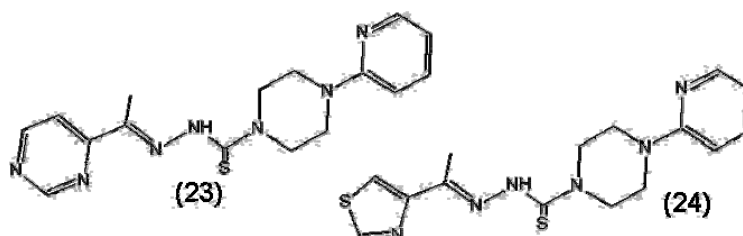


A série das 2-acetilpiridina-N4-azacíclica-tiossemicarbazonas (19 a 21) apresenta ação curativa contra *Plasmodium berghei* em ratos na dose de ~20 mg/Kg administradas 72h depois de infectados<sup>52</sup> e a 2-acetilpiridina-N4-(2-aminofenil) tiossemicarbazona (22) se mostrou um potente agente antifilarial conseguindo 100% de supressão em macrofilariae de *Brugia pahangia* e 94% de *Acanthocheilonema viteae* em roedores com doses de ~25 mg/Kg por 5 dias<sup>53</sup>.

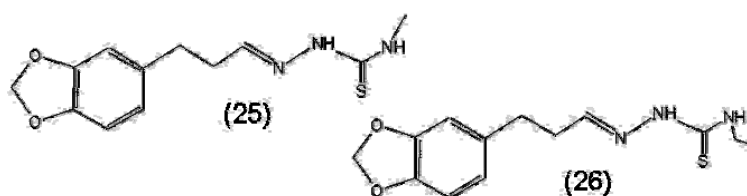




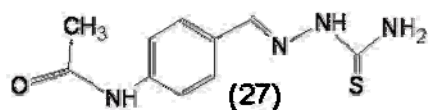
As N1-substituídas-N4-(2-piridil-piperazina)-tiossemicarbazonas (**23** e **24**), semelhantes à tiossemicarbazona (**19**) possuem alto poder de inibição contra células cancerígenas da linhagem P-388 e SGC-7901 em concentrações da ordem de  $10^{-6}$  mol/L<sup>54</sup>.



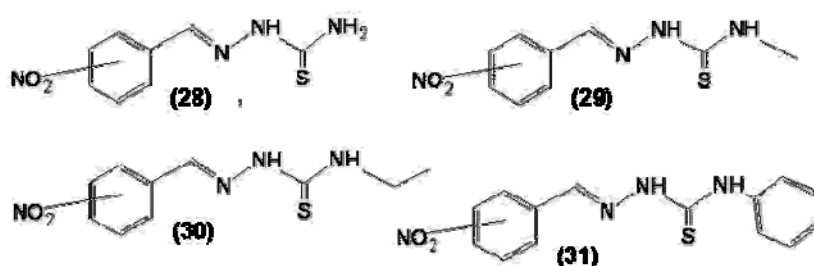
As N4-substituídas-3-(3,4-metilenodioxi)-fenilpropanal-tiossemicarbazonas (**25** e **26**) mostraram potente atividade citotóxica, *in vitro*, frente carcinoma epidermóide de boca (KB)<sup>55</sup>.



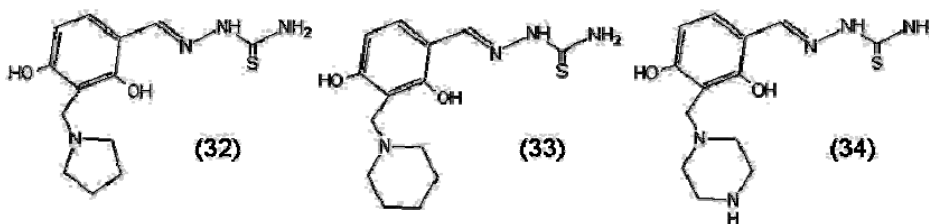
As tiossemicarbazonas derivadas de benzaldeídos merecem importante destaque na química medicinal. Em 1950 houve relatos que benzaldeído-tiossemicarbazonas eram ativas contra *Neurovaccinia virus* e também contra o vírus da tuberculose, como a acetamido-benzaldeído-tiossemicarbazona (**27**) empregada clinicamente e comercializada com o nome de Tiacetazona<sup>®40</sup>. Porém, a ação predominantemente bacteriostática, *in vivo*, da Tiacetazona<sup>®</sup> e o rápido aparecimento de cepas resistentes limitaram seu uso. No entanto, o fármaco ainda é utilizado em alguns países africanos em razão da epidemia de AIDS.



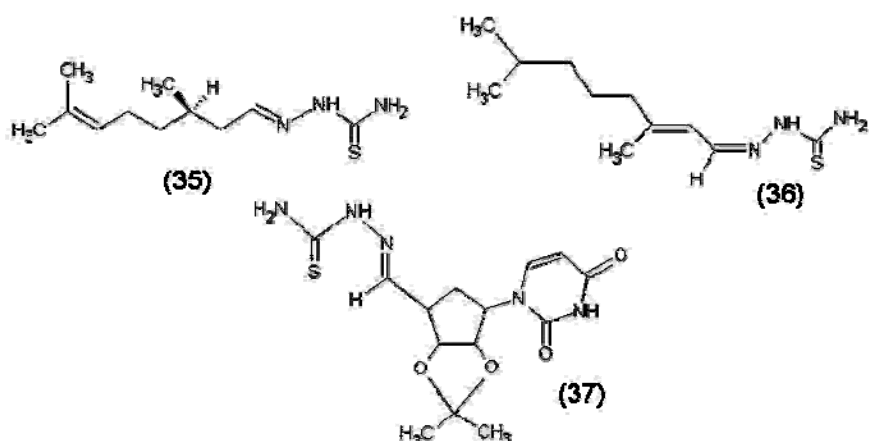
Também, de acordo com bioensaios realizados com as N1-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazonas (**28 a 31**), *in vitro*, frente a *Toxoplasma gondii*, estas se apresentaram mais efetivas que a Sulfadiazina<sup>®</sup>, fármaco utilizado no tratamento da toxoplasmose<sup>40</sup>.



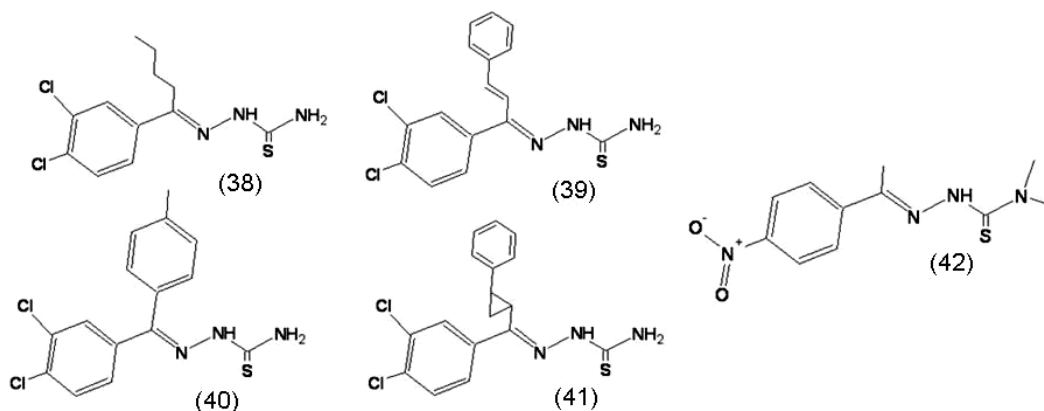
A série derivada da 2,4-dihidroxi-benzaldeído-tiossemicarbazona (**32 a 34**) apresentou excelente ação contra *Plasmodium falciparum*, com valores de  $CI_{50}$  menores que  $10 \mu M$ <sup>56</sup>.



Além disso, as tiossemicarbazonas derivadas de aldeídos naturais, (3R)-(+)-citronelal, citral e uridina (**35**), (**36**) e (**37**), respectivamente, foram ensaiadas, *in vitro*, contra células tumorais leucêmicas (U937), apresentando inibição da proliferação celular quando usadas em concentrações  $\leq 10 \mu g/mL$ <sup>57</sup>.



As tiossemicarbazonas derivadas de benzalcetona também merecem importante destaque. Por exemplo, a série derivada da 3,4-cloro-benzalcetona-tiossemicarbazona (38 a 41) mostrou potente inibição da atividade enzimática de *Trypanosoma cruzi* e *Trypanosoma brucei rhodesiense*<sup>58</sup>. E a N4-dimetil-4-nitroacetofenona-tiossemicarbazona (42) foi tão ativa quanto as drogas utilizadas como padrão, Nifurtimox<sup>®</sup> e Benznidazol, no estudo de inibição de crescimento das formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*<sup>59</sup>.



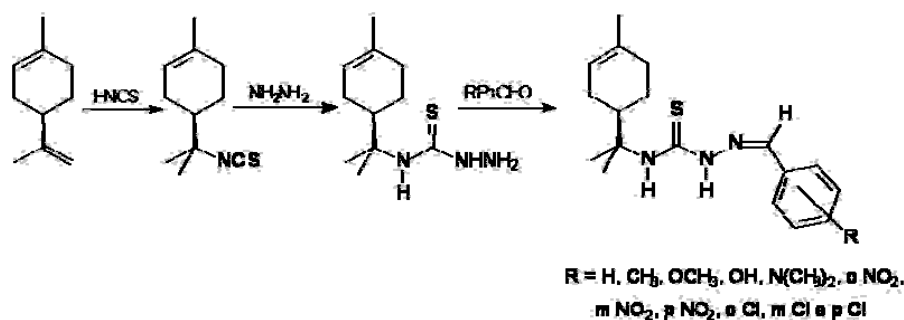
### 2.2.2. Tiossemicarbazonas Derivadas de Terpenos Naturais

De um modo geral, as tiossemicarbazonas apresentam um amplo perfil farmacológico e possuem variações estruturais, principalmente nos substituintes  $R^1$  e  $R^2$ , sendo que variações no substituinte  $R^3$  não são usuais (Figura 1) e quando ocorrem, geralmente, são com grupos alquila ou arila, não havendo na

literatura relatos da presença de grupos derivados de produtos naturais nesta posição.

Seguindo a estratégia de combinar moléculas ativas pra estudar o efeito cooperativo almejando a síntese de novas moléculas com atividade antitumoral, foi sintetizada pelo nosso grupo de pesquisa uma série de benzaldeído-tiossemicarbazonas<sup>60-62</sup> derivadas do monoterpene natural *R*-(+)-limoneno<sup>63</sup>, bastante conhecido como inibidor de tumores, espontâneos ou desenvolvidos quimicamente em glândulas mamárias, pele, fígado, rins, cólon, pulmão e pâncreas de ratos.

Essa série de benzaldeído-tiossemicarbazonas, contendo na posição **R**, o monoterpene quiral *R*-(+)-limoneno, e na posição **R**<sup>1</sup> ou **R**<sup>2</sup>, benzaldeídos substituídos<sup>60-62</sup> foram preparadas a partir de derivados terpênicos de isotiocianatos que foram obtidos de forma simples, através de uma metodologia que faz uso da adição direta de HSCN à duplas ligações<sup>64-66</sup> (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Rota sintética para obtenção das benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do *R*-(+)-limoneno.

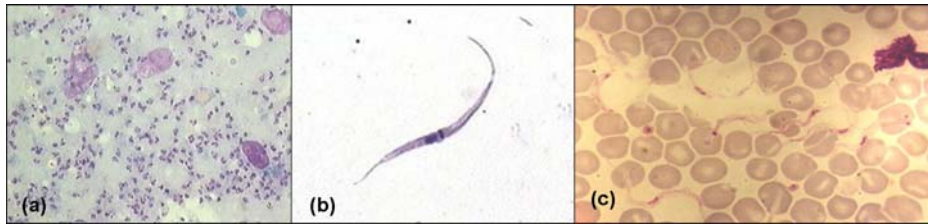
As tiossemicarbazonas derivadas do *R*-(+)-limoneno contendo a porção benzaldeído substituída com o grupo nitro nas posições *meta* e *para*, preparadas de acordo com a metodologia descrita acima, apresentaram relevante atividade citotóxica frente à células de melanoma humano (SK MEL 37)<sup>61,62</sup>, atestando, então, que tiossemicarbazonas derivadas de produtos naturais terpênicos constituem uma classe de novas moléculas bioativas com ótimas perspectivas farmacológicas.

Uma vez que tiossemicarbazonas e o ácido caurenóico já manifestam atividade anti-tripanosossoma, acredita-se que a síntese da série de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do diterpeno natural ácido caurenóico (**1**), resulte em moléculas promissoras farmacologicamente, por meio da potencialização da ação farmacológica unindo essas classes de compostos orgânicos. Além disso, isotiocianatos, tiossemicarbazidas e tiossemicarbazonas derivadas de diterpenos naturais, como o ácido caurenóico, não são reportados na literatura e nem foram investigados quanto ao seu potencial biológico.

### 2.3. Doença de Chagas

Descrita em 1909 por Carlos Chagas, a doença de Chagas é uma doença endêmica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), também conhecida como tripanossomíase ou tripanossomíase americana<sup>67</sup>. Esta doença representa um grave problema de saúde pública em países tropicais, pois milhões de pessoas estão infectadas em toda a América Latina, sendo que grande parte dos casos estão localizados no Brasil, principalmente na região Nordeste. Estima-se que no Brasil há de 3 a 5 milhões de infectados onde cerca de 50 mil pessoas morrem a cada ano por não existir nenhuma quimioterapia que seja efetiva no combate a este mal<sup>67,68</sup>.

O *T. cruzi* é um protozoário hemoflagelado da família Trypanosomatidae, ordem Kinetoplastida, caracterizado pela existência de um único flagelo e do cinetoplasto, uma organela contendo DNA localizada na mitocôndria. Suas formas evolutivas são as amastigotas que multiplicam-se dentro das células do hospedeiro, as epimastigotas que são as formas de multiplicação no vetor e em culturas e as tripomastigotas que são infectantes (**Figura 4, a, b e c**, respectivamente)<sup>67,68</sup>.



**Figura 4.** Formas evolutivas do protozoário *Trypanosoma cruzi*: amastigotas (a), epimastigotas (b) e tripomastigotas (c).

O *T. cruzi* geralmente é transmitido de um hospedeiro a outro por insetos — no homem, o principal vetor ou agente transmissor é um percevejo popularmente conhecido como barbeiro ou chupão, insetos das espécies *Rhodnius prolixus*, *Panstrongylus megistus* e *Triatoma infestans*, **Figura 5**.



**Figura 5.** *Triatoma infestans*, vetor do *Trypanosoma cruzi*.

No barbeiro, o *T. cruzi* se desenvolve em todo o seu aparelho digestivo, resultando em formas alongadas, presentes principalmente nas fezes desse inseto e que são as formas infectantes para o homem. Assim, o homem adquire a infecção através da penetração na pele e mucosas das formas eliminadas junto com as fezes do barbeiro, pois, em geral, o inseto evacua logo após picar uma pessoa ou animal. Esses tripanossomas, atingindo a circulação, podem invadir células dos mais variados tecidos, nas quais se reproduzem rápida e intensamente. Essa fase se caracteriza como a fase aguda da doença e é quando o *T. cruzi* pode ser encontrado através de exames de sangue. No sítio de infecção há intensa reação inflamatória antes de uma disseminação do protozoário. Esta área de inflamação aguda pode produzir uma reação intensa denominada Chagoma. A partir daí, a disseminação vai produzindo áreas de inflamação multifocal em diversos órgãos, com predomínio da infecção no coração e sistema

nervoso, seguido da miosite focal e comprometimento dos plexos nervosos intestinais, nos casos mais graves<sup>67-69</sup>.

A forma de transmissão da doença de Chagas, em que o barbeiro participa é a mais comum e importante. Além disso, essa infecção parasitária pode ser adquirida através de outros mecanismos tais como: transfusões sanguíneas, nas quais o doador é um indivíduo chagásico e transmissão ocasional da mãe chagásica para o filho, através da placenta (o causador)<sup>69</sup>.

Algumas abordagens modernas para o tratamento das doenças foram desenvolvidas baseadas na compreensão do metabolismo do parasita e no isolamento e elucidação estrutural de algumas de suas proteínas. E, em pelo menos um caso, isso envolve agentes farmacêuticos projetados como inibidores de enzimas baseados no mecanismo da ação enzimática, principalmente, a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase glicossomal (GAPDH) de *T. cruzi*, responsável pela via glicolítica do parasita e essencial para sua obtenção de energia<sup>70</sup>.

Os dois fármacos mais utilizados para o tratamento da Doença de chagas são: o composto derivado do nitrofurano, o Nifurtinox (Lampit – Bayer<sup>®</sup>) e o composto derivado do nitroimidazol, o Benzonidazol (Rochagan – Roche<sup>®</sup>), sendo que no Brasil apenas este último está comercialmente disponibilizado. Infelizmente, não são consistentemente efetivos e apresentam sérios efeitos colaterais, incluindo toxicidade cardíaca e renal. Por essas razões o desenvolvimento de fármacos mais eficientes e seguros contra o *T. cruzi* é necessário e urgente<sup>71-75</sup>. Assim, objetivando encontrar drogas com menos efeitos colaterais e maior eficácia para a quimioprofilaxia e quimioterapia da doença de Chagas, acredita-se que o as benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico sejam agentes terapêuticos promissores já que o ácido caurenóico (**1**) têm sido reportado na literatura como ativo contra *T. cruzi*<sup>38,76,77</sup>.

### 3. OBJETIVOS

Em função da importância da busca por novos compostos com atividade parasiticida e devido ao fato de que as tiossemicarbazonas e o ácido caurenóico são compostos que apresentam enorme versatilidade química e farmacológica, reforçados pela ausência de estudos de tiossemicarbazonas derivadas de diterpenos naturais, constituem-se objetivos deste trabalho:

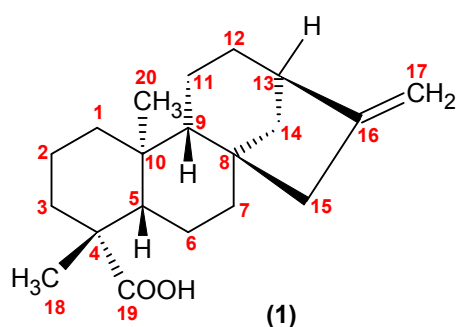
- Sintetizar o isotiocianato derivado do ácido caurenóico.
- Sintetizar a tiossemicarbazida derivada do ácido caurenóico.
- Sintetizar a benzaldeído-tiossemicarbazona derivada do ácido caurenóico e a série com os substituintes cloro e nitro nas posições *orto*, *meta* e *para*, e os substituintes metila, metoxila, hidroxila e dimetilamino na posição *para* do grupo fenil.
- Avaliar a atividade anti-tripanosossoma, frente às formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, e a atividade citotóxica dos derivados sintetizados.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

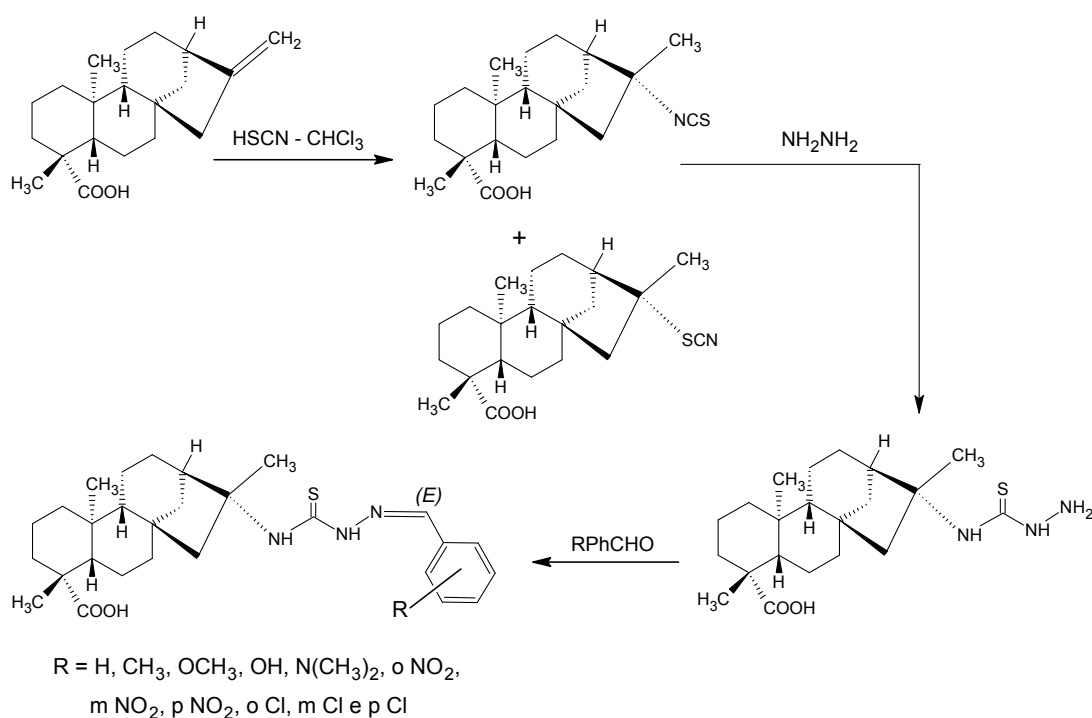
### 4.1. Ácido Caurenóico (1)

O ácido caurenóico (1), utilizado como substrato neste trabalho, foi isolado do extrato bruto hexânico (fração CF-SH-AC) das cascas da espécie *Croton floribundus*, conhecida popularmente por Capixingui<sup>14</sup>, com 0,5% de rendimento (27,03 g).



### 4.2. Reações de Transformações do Ácido Caurenóico

A série de benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico foi obtida por meio da rota sintética descrita no **Esquema 6**.



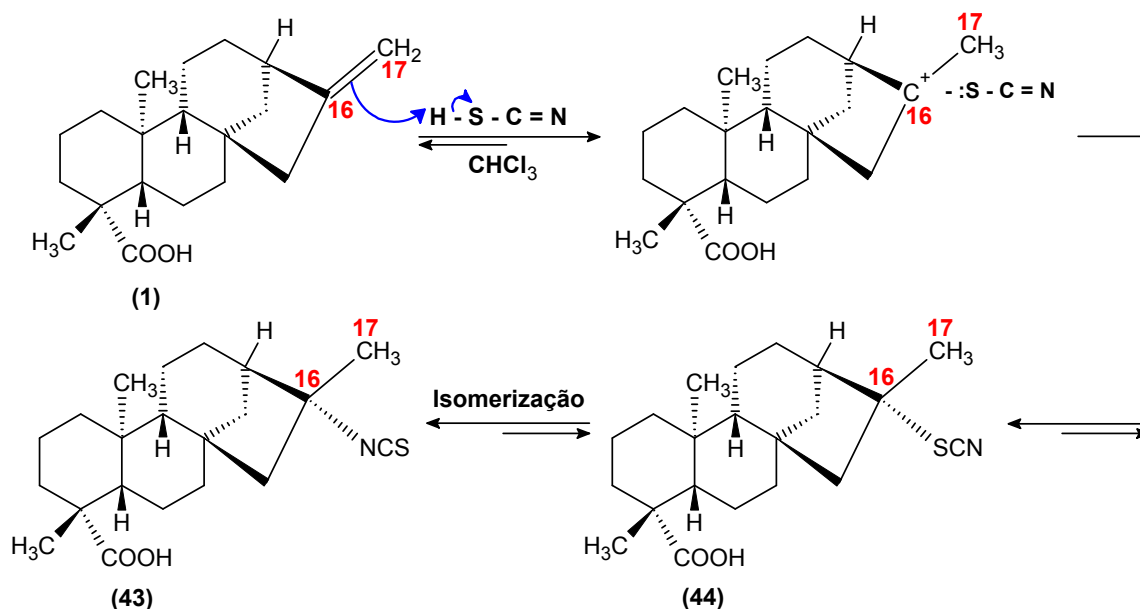
**Esquema 6:** Rota sintética para obtenção das benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico (**1**).

#### 4.2.1. Isotiocianato (**43**) e Tiocianato (**44**) Derivados do Ácido Caurenóico

O isotiocianato (**43**) e, conseqüentemente, o tiocianato (**44**) derivados do ácido caurenóico foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita na literatura<sup>60-62,64-66</sup>, sendo necessária a otimização das condições reacionais. O experimento que mostrou melhor rendimento do produto desejado em menor tempo de reação foi o de proporção 12:1 de HSCN-CHCl<sub>3</sub>:substrato **1**, em uma única adição, **Tabela 1**. O uso do reagente HSCN foi em excesso devido à sua solubilidade parcial em CHCl<sub>3</sub> e a solução de HSCN-CHCl<sub>3</sub> foi utilizada imediatamente a sua preparação devido à instabilidade do HSCN sob condições normais.

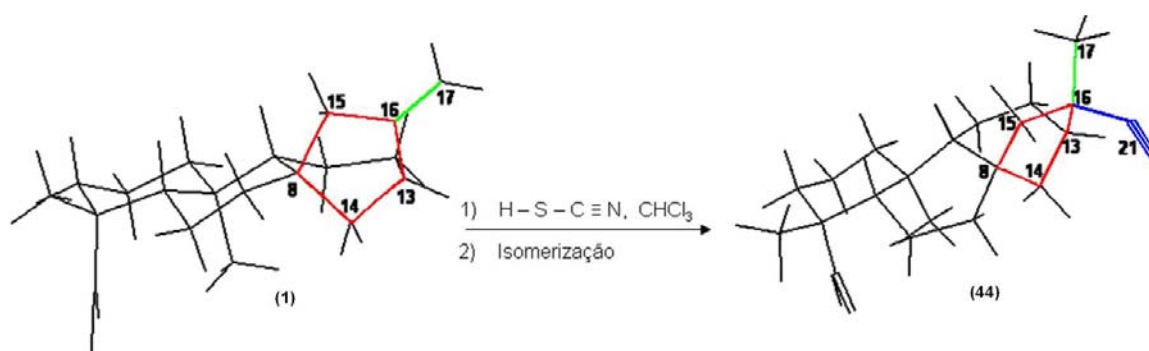
Foi observado que o uso de aquecimento e o aumento no número de adições de solução de HSCN-CHCl<sub>3</sub> ao substrato não variou eficazmente o rendimento dos produtos e ainda necessitou de maior tempo de reação. Isso ocorreu, possivelmente, porque o grande excesso de HSCN presente no meio e o calor fornecido à reação favorecessem a polimerização do HSCN, ficando parcialmente indisponível para reagir com o substrato e/ou diminuindo a cinética da reação.

O HSCN atuou como eletrófilo na reação com o ácido caurenóico, adicionando-se à dupla ligação de forma semelhante às reações de haletos de hidrogênio com alcenos, porém com provável formação de par iônico íntimo já que o solvente da reação é pouco polar e aprótico<sup>64-66</sup>, **Esquema 7**.



**Esquema 7.** Proposta para formação dos compostos **43** e **44**.

A adição de HSCN foi regioseletiva, onde o átomo de hidrogênio do HSCN se adicionou ao átomo de carbono da dupla ligação menos substituído (C17), formando o intermediário mais estável e resultando no isotiocianato (**43**) com 58% de rendimento e o tiocianato (**44**) com 33% de rendimento. Além disso, a adição de HSCN foi diasterosseletiva, ocorrendo ataque do eletrófilo, HSCN, pela face menos impedida, face  $\alpha$ , do ácido caurenóico (**1**), **Figura 6**, fornecendo o isotiocianato (**43**) e o tiocianato (**44**) opticamente puros.



**Figura 6.** Ataque do HSCN pela face menos impedida, face  $\alpha$ .

**Tabela 1.** Dados dos experimentos realizados para a obtenção de **43**.

	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Experimento 4	Experimento 5	Experimento 6
<b>Substrato 1</b> (g - mmol)	0,10 - 0,33	0,20 - 0,66	0,31 - 1,0	0,21 - 0,69	0,30 - 0,99	0,30 - 0,99
<b>Proporção<sup>1</sup></b>	1:8	1:12	1:16	1:12	1:4	1:6
<b>KSCN:KHSO<sub>4</sub></b> (g - mmol)	0,26:0,36 - 2,64:2,64	0,77:1,08 - 7,92:7,92	1,59:2,22 - 16,32:16,32	0,80:1,13 - 8,28:8,28	0,38:0,54 - 3,96:3,96	0,58:0,81 - 5,94:5,94
<b>Nº de Adições<sup>2</sup></b>	1	1	1	1	6	3
<b>Temperatura</b>	Ambiente	Ambiente	Ambiente	Sob Refluxo	Ambiente	Ambiente
<b>Tempo</b> (Dias)	3,5	2,5	7,5	4,0	26,0	17,0
<b>Rend. de 43</b> (g - %)	0,05 - 42	0,14 - 58	0,14 - 38	0,11 - 44	0,22 - 61	0,17 - 47
<b>Rend. de 44</b> (g - %)	0,01 - 8	0,08 - 33	0,07 - 19	0,05 - 20	0,06 - 17	0,05 - 14

<sup>1</sup> Substrato 1: HSCN-CHCl<sub>3</sub>

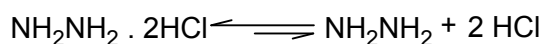
<sup>2</sup> Solução de HSCN-CHCl<sub>3</sub> ao substrato 1

#### 4.2.2. Tiossemicarbazida Derivada do Ácido Caurenóico (45)

A tiossemicarbazida derivada do ácido caurenóico (**45**) foi sintetizada de acordo com a metodologia descrita na literatura<sup>60-62,78</sup>, sendo necessária a

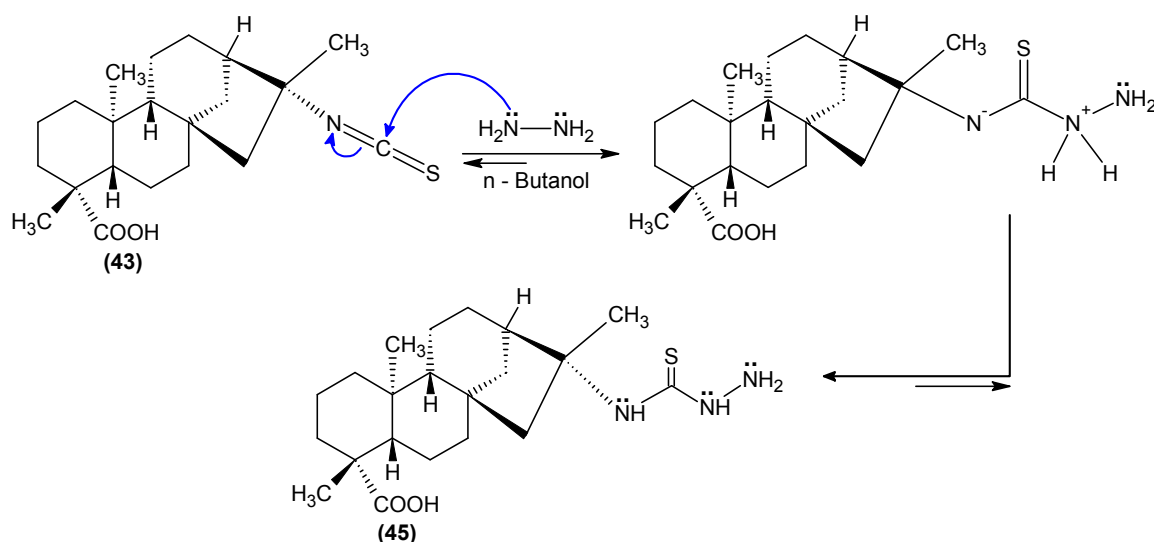
otimização das condições reacionais. O experimento que mostrou melhor rendimento do produto em menor tempo de reação foi o de proporção 2:5:1,  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}:\text{NaHCO}_3:\text{Isotiocianato (43)}$ , utilizando n-butanol como solvente, aquecimento entre 90 e 100°C e adição do isotiocianato (43) sobre hidrazina, **Tabela 2**.

A constante de equilíbrio para a reação de dissociação do  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$  é muito baixa, devido ao caráter básico da hidrazina e à acidez do HCl, **Esquema 8**. Com isso, a reação tende a ser deslocada para a esquerda. A adição de base, bicarbonato de sódio, faz com que sejam consumidos os íons hidrônio do HCl, deslocando o equilíbrio no sentido da formação da hidrazina livre.



**Esquema 8.** Equilíbrio de dissociação do dicloreto de hidrazina.

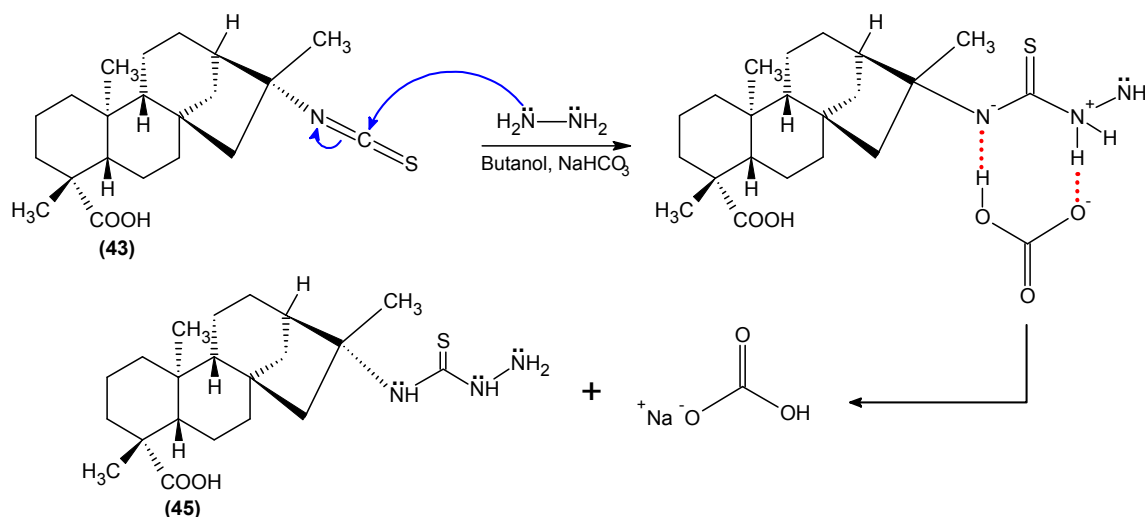
A adição nucleofílica de hidrazina ao carbono do grupo isotiociano gera intermediário dipolar com uma carga positiva no átomo de nitrogênio da hidrazina, e uma carga negativa no átomo de nitrogênio do isotiocianato, ocorrendo em seguida a troca protônica via solvente, **Esquema 9**.



**Esquema 9.** Proposta I para formação do composto 45.

Tanto o etanol como o n-butanol, utilizados como solvente, possuem baixo caráter básico e essa troca protônica pode não ser tão eficiente. Comparando os experimentos 1 e 2, **Tabela 2**, percebe-se que não há influência significativa da temperatura sobre o rendimento da reação.

Quando se usou quantidades equimolares de  $\text{NaHCO}_3$  para reagir com o  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ , toda base foi consumida. Contudo, quando se adicionou excesso da base, esta pôde facilitar a troca protônica devido ao íon bicarbonato interagir com o intermediário dipolar da tiossemicarbazida (**45**) através de duas ligações hidrogênio como mostra o **Esquema 10**.



**Esquema 10.** Proposta II para formação do composto **45**.

Nos experimentos 2 e 3, **Tabela 2**, o aumento significativo do rendimento da reação e a diminuição no tempo da mesma é devido ao aumento na concentração de  $\text{NaHCO}_3$  e de  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ , porque a base funciona como catalisador diminuindo o tempo de reação, enquanto a maior disponibilidade da hidrazina aumenta o número de choques entre ela e o isotiocianato (**43**) favorecendo o aumento do rendimento da reação.

Nos experimentos 3 e 4, **Tabela 2**, há a inversão da ordem de adição dos reagentes. O  $\text{NaHCO}_3$  continua em excesso e como existem duas bases em solução (hidrazina e bicarbonato), há competição entre as duas no ataque ao carbono eletrofílico do substrato **43**. Com a adição da solução de hidrazina sobre

**43**, há maior concentração de substrato e ambas as bases presentes podem estar reagindo com o substrato e, conseqüentemente, formando algum subproduto (não identificado) referente ao ataque do bicarbonato ao carbono eletrofílico, resultando em um menor rendimento do alvo sintético **45**. Na reação em que o substrato **43** é adicionado sobre a solução de hidrazina, a concentração de **43** é pequena favorecendo o ataque da base mais forte (hidrazina) que gera o alvo sintético **45**, favorecendo o aumento no rendimento da reação.

Nos experimentos 4 e 5 houve a mudança do solvente da reação de etanol para n-butanol e o aumento obtido no rendimento da reação pode ser explicado pelo aumento na intensidade do efeito gaiola proporcionado pelo n-butanol<sup>79</sup>. A porção apolar ou hidrofóbica do n-butanol interage melhor com a porção terpênica do substrato quando comparado ao etanol, enquanto que a parte hidrofílica ou polar interage com a porção isotiocianica e amínica dos reagentes. Esse efeito gaiola aumenta o tempo de permanência dos reagentes em regiões próximas após colisões que não foram efetivas. Essa permanência prolongada possibilita novas colisões entre os reagentes em orientações e estados de energia distintos dos primeiros até que ocorra uma colisão de forma efetiva através da qual o produto será formado.

Assim, pode-se concluir que a reação é favorecida:

- Pelo excesso de base — catalisador;
- Ordem de adição dos reagentes — competição entre os reagentes;
- Solvente anfipático — efeito gaiola.

Um estudo cinético-termodinâmico detalhado pode ser realizado futuramente, assim como uma melhora na otimização do processo de síntese, uma vez conhecidos os parâmetros ideais.

**Tabela 2.** Dados dos experimentos realizados para a obtenção de **45**.

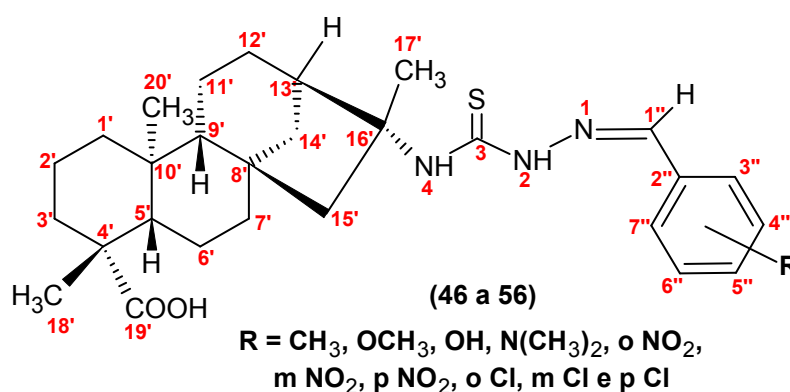
	Experimento 1	Experimento 2	Experimento 3	Experimento 4	Experimento 5
<b>Substrato 43</b> (g - mmol)	0,05 - 0,14	0,05 - 0,14	0,25 - 0,69	0,20 - 0,55	0,20 - 0,55
<b>Proporção<sup>1</sup></b>	1:1:2	1:1:2	1:2:5	1:2:5	1:2:5
<b>NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.2HCl:NaHCO<sub>3</sub></b> (g - mmol)	0,015:0,024 - 0,14:0,28	0,015:0,024 - 0,14:0,28	0,15:0,29 - 1,39:3,45	0,12:0,23 - 1,10:2,75	0,12:0,23 - 1,10:2,75
<b>Solvente</b>	Etanol	Etanol	Etanol	Etanol	Butanol
<b>Faixa de Temp. (°C)</b>	60 - 70	90 - 100	90 - 100	90 - 100	90 - 100
<b>Ordem de adição</b> (A <sup>2</sup> ou B <sup>3</sup> )	A	A	A	B	B
<b>Tempo (h)</b>	24	22	3	6	6,5
<b>Rend. de 45 (g - %)</b>	0,014 - 26	0,018 - 33	0,16 - 59	0,16 - 73	0,18 - 82

<sup>1</sup> Isotiocianato (**43**):NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.2Cl:NaHCO<sub>3</sub>

<sup>2</sup> A = Hidrazina ao Isotiocianato (**43**)

<sup>3</sup> B = Isotiocianato (**43**) à Hidrazina

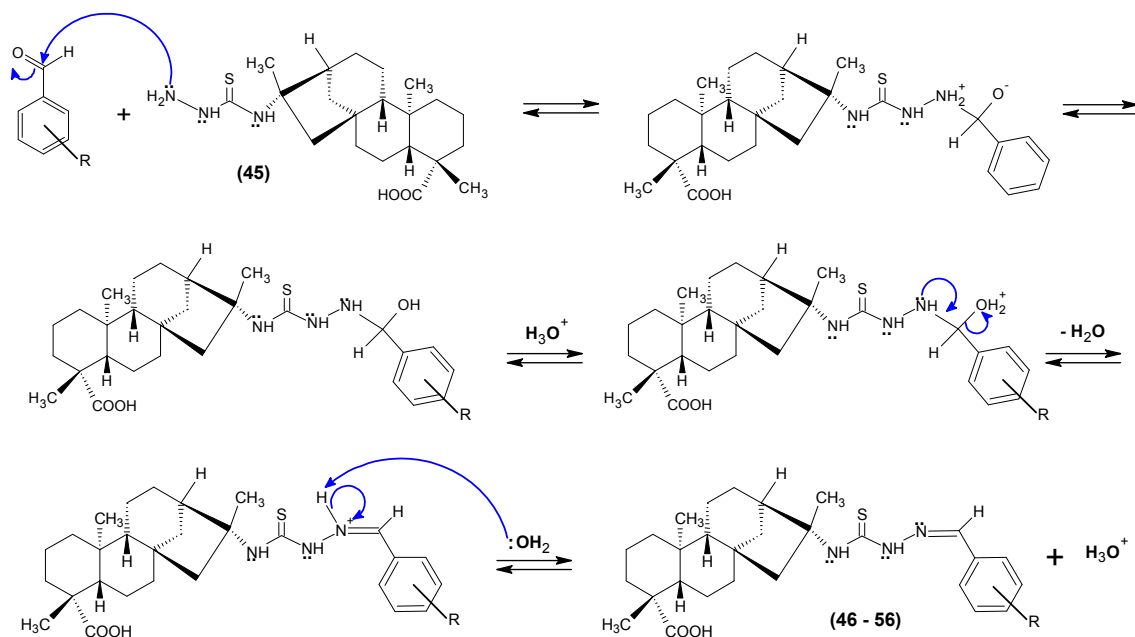
#### 4.2.3. Benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico (**46 a 56**)



A preparação da série das tiossemicarbazonas foi realizada tendo por base a metodologia descrita na literatura<sup>60-62,80</sup>, sendo estas obtidas com tempo de reação entre 2 e 12 horas e rendimentos satisfatórios variando de 60 a 96%, **Tabela 3.**



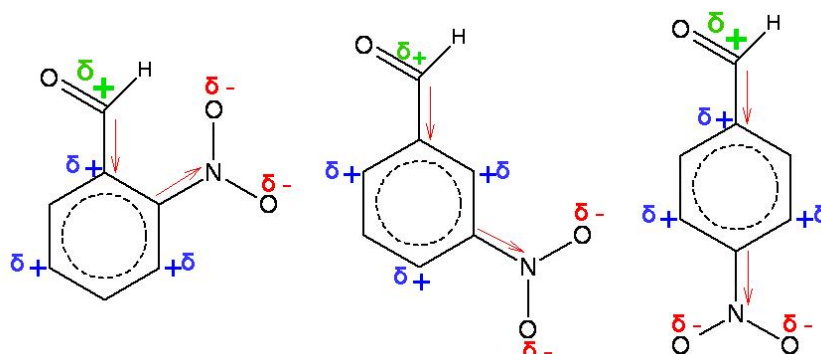
A série das tiossemicarbazonas foi sintetizada por meio da reação de condensação entre a tiossemicarbazida (**45**) com o benzaldeído ou um dos seus derivados substituídos, sob catálise ácida (solução de ácido clorídrico) e aquecimento, **Esquema 11**.



**Esquema 11.** Proposta para a formação dos compostos **46 a 56**.

A presença de um grupo retirador de elétrons no anel aromático aumenta a reatividade do carbono carbonílico do aldeído frente ao nucleófilo (nesse caso, tiossemicarbazida), enquanto que um grupo doador de elétrons diminui esta reatividade, uma vez que a carbonila está diretamente ligada ao anel aromático e fica susceptível aos efeitos eletrônicos provocados pelos seus grupos substituintes. Essa relação é observada nas reações onde temos o grupo nitro nas posições *orto* e *para* no nitro-benzaldeído. A presença do grupo nitro nessas posições provoca diminuição de densidade eletrônica, por efeito de ressonância, no carbono do anel que está diretamente ligado à carbonila, tornando, por efeito indutivo, essa carbonila mais reativa e, conseqüentemente, um maior rendimento do produto (nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona) é observado (96%), **Figura 7**. Quando o grupo nitro está na posição *meta* do nitro-benzaldeído, o rendimento é menor (72%), pois o efeito retirador de elétrons desse grupo nessa posição é menos

eficiente, não diminuindo a densidade eletrônica do carbono ligado à carbonila de maneira significativa. Com isso, não ocorre o aumento da reatividade do carbono carbonílico, **Figura 7**.



**Figura 7.** Efeito sobre a reatividade da carbonila de acordo com a posição do substituinte nitro no nitro-benzaldeído.

Com exceção das reações com os aldeídos substituídos com grupo nitro, não foi possível observar grande efeito ativador ou desativador para os demais substituintes já que os rendimentos dessas reações (60 a 76%) possuem a mesma ordem de grandeza quando comparados ao do benzaldeído (65%).

Não é possível uma discussão mais aprofundada quanto aos efeitos de ativação ou desativação sobre a carbonila do aldeído porque os rendimentos obtidos para cada reação não podem ser diretamente comparados já que os tempos de reação não foram os mesmos. Os tempos de reação foram determinados por monitoramento via CCDA e estas foram dadas como terminadas quando não se observava alterações na formação do produto e no consumo de reagentes.

Também, foi verificado que a reação de adição dos aldeídos à tiossemicarbazida (**45**) foi estereoespecífica, *E*-seletiva, uma vez que apenas um esteroisômero foi formado na reação, o esteroisômero *E*. Essa discussão será apresentada junto ao item **5.5**, utilizando a benzaldeído-tiossemicarbazona (**46**) como exemplo.

**Tabela 3.** Dados dos experimentos realizados para a obtenção de **46 a 56**.

	<b>45 - 0,51 mmol</b> (g)	<b>Aldeído - 0,51 mmol</b> (quantidade)	<b>T. R.*</b> (h)	<b>Rend.</b> (g - %)	<b>Forma Física e cor</b>
<b>46</b>	0,20	Benzaldeído -52 µL	6	0,15 - 65	Sólido Branco
<b>47</b>	0,20	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -benzaldeído - 60 µL	2	0,15 - 62,5	Sólido Branco
<b>48</b>	0,20	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> -benzaldeído - 62 µL	2	0,18 - 72	Sólido Amarelo claro
<b>49</b>	0,20	<i>p</i> -OH-benzaldeído - 0,06 g	4	0,15 - 62,5	Sólido Amarelo
<b>50</b>	0,20	<i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -benzaldeído - 0,08 g	3	0,19 - 76	Sólido Amarelo
<b>51</b>	0,20	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído - 0,08 g	12	0,24 - 96	Sólido Amarelo
<b>52</b>	0,20	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído - 0,08 g	3	0,18 - 72	Sólido Amarelo claro
<b>53</b>	0,20	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído - 0,08 g	7	0,24 - 96	Sólido Amarelo
<b>54</b>	0,20	<i>o</i> -Cl-benzaldeído - 0,07 g	2	0,18 - 72	Sólido Branco
<b>55</b>	0,20	<i>m</i> -Cl-benzaldeído - 0,07 g	3,5	0,15 - 60	Sólido Branco
<b>56</b>	0,20	<i>p</i> -Cl-benzaldeído - 0,07 g	2,5	0,18 - 72	Sólido Branco

\*T. R.: Tempo de Reação

### 4.3. Avaliação biológica: Atividade Anti-tripanosossoma e Avaliação Citotóxica

O ácido caurenóico (**1**) e seus derivados sintetizados (**43 a 56**) neste trabalho foram testados contra a forma epimastigota de *Trypanosoma cruzi* (protozoário causador da Doença de Chagas), além de serem testados em células LLMCK<sub>2</sub> para determinar suas atividades seletivas sobre o parasita. Os valores de CI<sub>50</sub> para epimastigotas de *T. cruzi*, CC<sub>50</sub> para células LLMCK<sub>2</sub> e seus respectivos índices de seletividade (IS) estão na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Valores de  $CC_{50}$  para células LLMCK<sub>2</sub> e  $Cl_{50}$  para forma epimastigota de *Trypanosoma cruzi* e seus respectivos índices de seletividade (IS).

		LLMCK <sub>2</sub> CC <sub>50</sub>	Epimastigota Cl <sub>50</sub>	IS*
		$\mu\text{M} \pm \text{DP}$		
<b>1</b>	Ácido Caurenóico	59,5 ± 0,1	101,7 ± 0,0	<b>0,6</b>
<b>43</b>	Isotiocianato	52,0 ± 0,3	58,2 ± 0,2	<b>0,9</b>
<b>44</b>	Tiocianato	103,4 ± 0,7	43,4 ± 5,6	<b>2,4</b>
<b>45</b>	Tiossemicarbazida	71,4 ± 0,7	107,0 ± 13,0	<b>0,7</b>
<b>46</b>	Benzaldeído-tiossemicarbazona	31,1 ± 1,0	68,2 ± 11,2	<b>0,5</b>
<b>47</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -benzaldeído-tiossemicarbazona	122,4 ± 1,0	23,4 ± 7,7	<b>7,3</b>
<b>48</b>	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> -benzaldeído-tiossemicarbazona	78,2 ± 0,0	16,0 ± 4,4	<b>5,7</b>
<b>49</b>	<i>p</i> -OH-benzaldeído-tiossemicarbazona	29,5 ± 0,8	18,3 ± 4,0	<b>1,9</b>
<b>50</b>	<i>p</i> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -benzaldeído-tiossemicarbazona	248,5 ± 0,6	79,5 ± 17,9	<b>3,2</b>
<b>51</b>	<i>o</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído-tiossemicarbazona	17,1 ± 0,1	2,0 ± 1,1	<b>9,0</b>
<b>52</b>	<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído-tiossemicarbazona	104,8 ± 0,4	19,0 ± 0,0	<b>5,6</b>
<b>53</b>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -benzaldeído-tiossemicarbazona	15,2 ± 0,0	116,6 ± 12,8	<b>0,1</b>
<b>54</b>	<i>o</i> -Cl-benzaldeído-tiossemicarbazona	364,2 ± 11,3	39,4 ± 14,3	<b>8,4</b>
<b>55</b>	<i>m</i> -Cl-benzaldeído-tiossemicarbazona	56,2 ± 0,4	23,5 ± 7,0	<b>3,2</b>
<b>56</b>	<i>p</i> -Cl-benzaldeído-tiossemicarbazona	28,7 ± 1,1	14,9 ± 0,3	<b>2,0</b>

\* IS:  $CC_{50}$  LLMCK<sub>2</sub> /  $Cl_{50}$  epimastigota

\*\* DP: Desvio Padrão

Os resultados obtidos da avaliação anti-tripanosossoma dos derivados sintetizados (**43** a **56**) foram comparados com o resultado obtido para o ácido caurenóico (**1**) e com as drogas de referência: benznidazol ( $Cl_{50}$  = 7,4  $\mu\text{M}$ ) e Nifurtimox<sup>®</sup> ( $Cl_{50}$  = 7,7  $\mu\text{M}$ )<sup>71</sup>.

Com exceção da tiossemicarbazida (**45**) e da *p*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**53**) todos os demais derivados sintetizados foram mais ativos que o ácido caurenóico (**1**). A *o*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**51**) destaca-se como sendo a mais ativa de todas as substâncias testadas, tendo um  $Cl_{50}$  mais baixo que o do ácido caurenóico e das drogas de referência citadas na literatura. Portanto, estes resultados indicam que houve uma potencialização na atividade anti-tripanosossoma da maioria dos derivados sintetizados quando comparados ao ácido caurenóico (**1**).

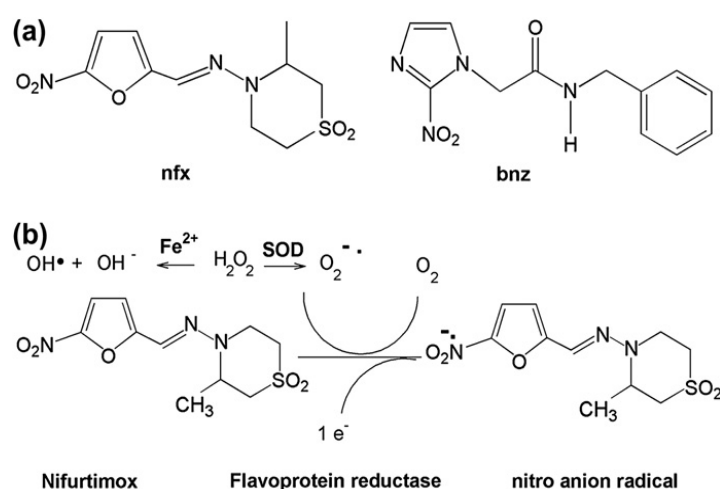
A incorporação de HSCN ao ácido caurenóico (**1**), formando o isotiocianato (**43**) e o tiocianato (**44**), aumentou em aproximadamente duas vezes a atividade dos mesmos (58,4 e 43,7  $\mu\text{M}$ , respectivamente). Com a adição da hidrazina ao isotiocianato (**43**), gerando a tiossemicarbazida (**45**), houve decréscimo da atividade para a ordem de atividade do ácido caurenóico (**1**) (107,0  $\mu\text{M}$ ). A condensação da tiossemicarbazida com o benzaldeído, gerando a benzaldeído-tiossemicarbazona (**46**), acarretou um aumento da atividade para a ordem de atividade do isotiocianato (**43**) (68,2  $\mu\text{M}$ ).

A presença dos grupos metila, metoxila e hidroxila, doadores de densidade eletrônica, na posição *para* do anel benzênico das respectivas tiossemicarbazonas (**47**), (**48**) e (**49**), aumentou cerca de três vezes a atividade destas (23,4; 16,0 e 18,3  $\mu\text{M}$ ) em relação à benzaldeído-tiossemicarbazona (**46**). Enquanto que a presença do grupo dimetilamino, também doador de densidade eletrônica e na mesma posição do anel benzênico da tiossemicarbazona (**50**), diminuiu a atividade desta para 79,5  $\mu\text{M}$  em relação à benzaldeído-tiossemicarbazona (**46**), quando era esperado para este composto **50** um incremento de atividade da mesma ordem dos demais derivados que continham um grupo doador de densidade eletrônica no anel benzênico.

Com o grupo nitro, retirador forte de densidade eletrônica, nas posições *orto* (**51**), *meta* (**52**) e *para* (**53**) observou-se um decréscimo da atividade com o afastamento deste substituinte em relação ao nitrogênio imínico (2,0; 19,0 e 116,6  $\mu\text{M}$ , respectivamente). Com o grupo cloro, retirador fraco de densidade eletrônica, nas posições *orto* (**54**), *meta* (**55**) e *para* (**56**), foi observado que a atividade aumentou com o afastamento deste substituinte com relação ao nitrogênio imínico (39,4; 23,5 e 14,9  $\mu\text{M}$ , respectivamente).

Estes resultados indicam que efeitos estéricos e conformacionais, além dos efeitos eletrônicos, devem reger a potencialização da atividade biológica. Estudos de correlação estrutura-atividade devem ser realizados futuramente para melhores esclarecimentos dos efeitos envolvidos e manifestados sobre a atividade testada.

A *o*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**51**) foi a mais ativa das benzaldeído-tiossemicarbazonas sintetizadas e vale ressaltar que a proposta mecanística de ação das drogas que são utilizadas comercialmente no tratamento da doença de Chagas, Nifurtimox<sup>®</sup> e Benzimidazol<sup>®</sup> (benznidazol) (**Figura 8, a**), se dá via redução do grupo nitro presente na estrutura química destas drogas<sup>72,75,81-83</sup> (**Figura 8, b**).



**Figura 8.** Estruturas químicas do nifurtimox (nfx) e benznidazol (bnz) (a) e proposta do mecanismo de ação do nfx (b)<sup>72</sup>.

\* SOD, Superóxido Dismutase, enzima catalisadora<sup>84</sup>.

Logo, propõe-se que o mecanismo de ação da *o*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**51**) pode ocorrer de maneira análoga ao Nifurtimox<sup>®</sup>, mostrado acima, o que explica sua ótima atividade anti-tripanosossoma.

Por meio da avaliação citotóxica, foi observado que a *p*-dimetilamino-benzaldeído-tiossemicarbazona (**50**) e a *o*-cloro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**54**) apresentaram os menores efeitos tóxicos às células LLMCK<sub>2</sub>, CC<sub>50</sub> de 248,5 e 364,2 μM, respectivamente.

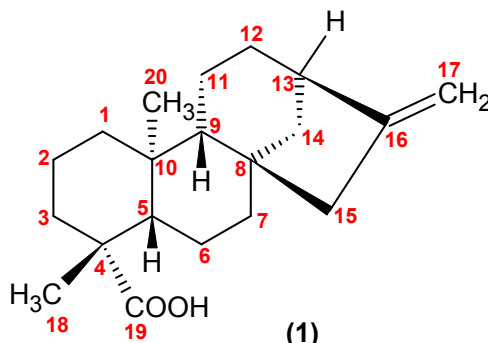
Índice de seletividade (IS) representa o quanto um composto é mais seletivo para o agente patológico, neste caso o protozoário da família Trypanosomatidae, do que para a célula hospedeira, sendo, neste trabalho, as células da linhagem LLMCK<sub>2</sub>. De acordo com os dados obtidos para este índice,

foi observado que os compostos sintetizados **44**, **47**, **48**, **49**, **50**, **51**, **52**, **54**, **55** e **56** obtiveram valores de IS maiores ou iguais a 1,9. Segundo dados da literatura, estes derivados do ácido caurenóico (**1**) podem ser considerados potentes agentes terapêuticos para a Doença de Chagas já que Izumi e colaboradores (2008)<sup>85</sup> observaram que a substância partenólídeo, isolada da espécie *Tanacetum partenium*, apresentou uma ótima atividade quando analisada para o mesmo modelo de estudo deste trabalho, e seu índice de seletividade foi 6,4. Além disto, Porcal e colaboradores (2008)<sup>71</sup> obtiveram um IS menor que 5,6, frente formas epimastigotas de *T. cruzi* e macrófagos da linhagem J-774, para o composto N4-fenilbenzofuroxano-5-carboxaldeído-tiossemicarbazona, uma fenil-substituída-tiossemicarbazona que também apresentou um  $CI_{50}$  de 8,9  $\mu$ M, sendo esta considerada de excelente atividade, relatando que a presença do grupo aromático tem relevância na atividade anti-parasítica.

De outra forma, a alta citotoxicidade expressada por estes compostos pode sugerir a análise de seu potencial anticâncer, já que esta atividade tem sido estudada para tiossemicarbazonas<sup>43,54,86-88</sup>. Karali (2002)<sup>89</sup> testou uma série de 5-nitro-1*H*-indol-2,3-diona-3-tiossemicarbazonas e de 1-morforlina/piperidinametil-5-nitroindol-2,3-diona-3-tiossemicarbazonas contra 60 linhagens de células tumorais humanas relatando que os altos valores de citotoxicidade da maioria destes compostos esta relacionado com a atividade dos mesmos como agentes anticâncer por serem comparáveis aos da tioguanina e da 5-fluorouracil, drogas de referência utilizadas no trabalho.

## 5. ANÁLISE ESPECTRAL E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

### 5.1. Ácido Caurenóico (1)



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , **E R  $^1\text{H-1}$** , foi observado sinais característicos de hidrogênios olefínicos em  $\delta_{\text{H}}$  4,74 (H17a, s) e  $\delta_{\text{H}}$  4,80 (H17b, s); de grupos metila em  $\delta_{\text{H}}$  1,24 (H18, s) e 0,95 (H20, s) e de hidrogênio alílico cabeça de ponte em  $\delta_{\text{H}}$  2,64 (H13, sl).

Através dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , **E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT-1}$** , foram identificados 20 carbonos, sendo 5 C, 3 CH, 10  $\text{CH}_2$  e 2  $\text{CH}_3$ , dentre os quais se destacam o carboxílico em  $\delta_{\text{C}}$  185,1 (C19), os olefínicos em  $\delta_{\text{C}}$  156,1 (C16) e  $\delta_{\text{C}}$  103,2 ( $\text{CH}_2$ 17) e os metílicos em  $\delta_{\text{C}}$  29,2 ( $\text{CH}_3$ 18) e  $\delta_{\text{C}}$  15,8 ( $\text{CH}_3$ 20).

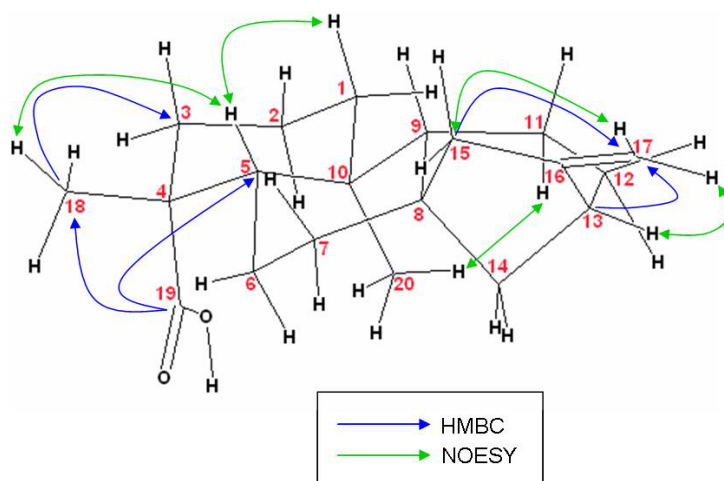
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  observados para o composto **1**, **Tabela 5**, estão de acordo com os descritos na literatura<sup>14,17,29,38,73,90-93</sup> para o ácido caurenóico.

No mapa de contornos HMQC, **E R HMQC-1**, foi observado que os hidrogênios H1, H2, H3, H14 e H17 são heterotópicos entre si e os demais hidrogênios são homotópicos. Pelo mapa de contornos HMBC, **E R HMBC-1**, foram observadas correlações dos carbonos C13 e C15 com os hidrogênios olefínicos H17a e H17b, dos carbonos dos grupos metila, C18 e C20, com os hidrogênios H3a e H1a, respectivamente, e do carbono carboxílico com os hidrogênios H5 e H18.

No mapa de contornos COSY, **E R COSY-1**, foram observadas as correlações constantes da **Tabela 5**, destacando-se a de H15 com H17a e H17b. O mapa de contornos NOESY, **E R NOESY-1**, confirmou os dados obtidos do COSY e forneceu informações de correlações espaciais de H1a com



H5; H1b com H20; H5 com H18; H9 com H15; H11 com H20, H13 com H17b e H15 com H17a.



**Figura 9.** Principais correlações de HMBC e NOESY para o composto **1**.

A localização do grupamento carboxílico em posição axial, *trans* em relação ao átomo de hidrogênio H5, foi baseada no deslocamento químico do carbono C5,  $\delta_c$  57,2. Quando a função carboxila ocupa a posição equatorial, *cis* em relação ao H5, o deslocamento químico de C5 aparece em torno de  $\delta_c$  50,0 devido ao efeito de proteção  $\gamma$  exercido pelo átomo de oxigênio do grupo carboxila<sup>90</sup>.

No espectro na região do infravermelho, **E IV-1**, foram observadas, dentre outras, as bandas alargadas em sobreposição entre 3400 e 2400  $\text{cm}^{-1}$  típicas das deformações axiais de O-H de ácido carboxílico; uma banda intensa em 1690  $\text{cm}^{-1}$  típica da deformação axial da carbonila de ácido carboxílico e uma banda em 1656  $\text{cm}^{-1}$  proveniente da deformação axial da dupla ligação não conjugada<sup>17,94,95</sup>.

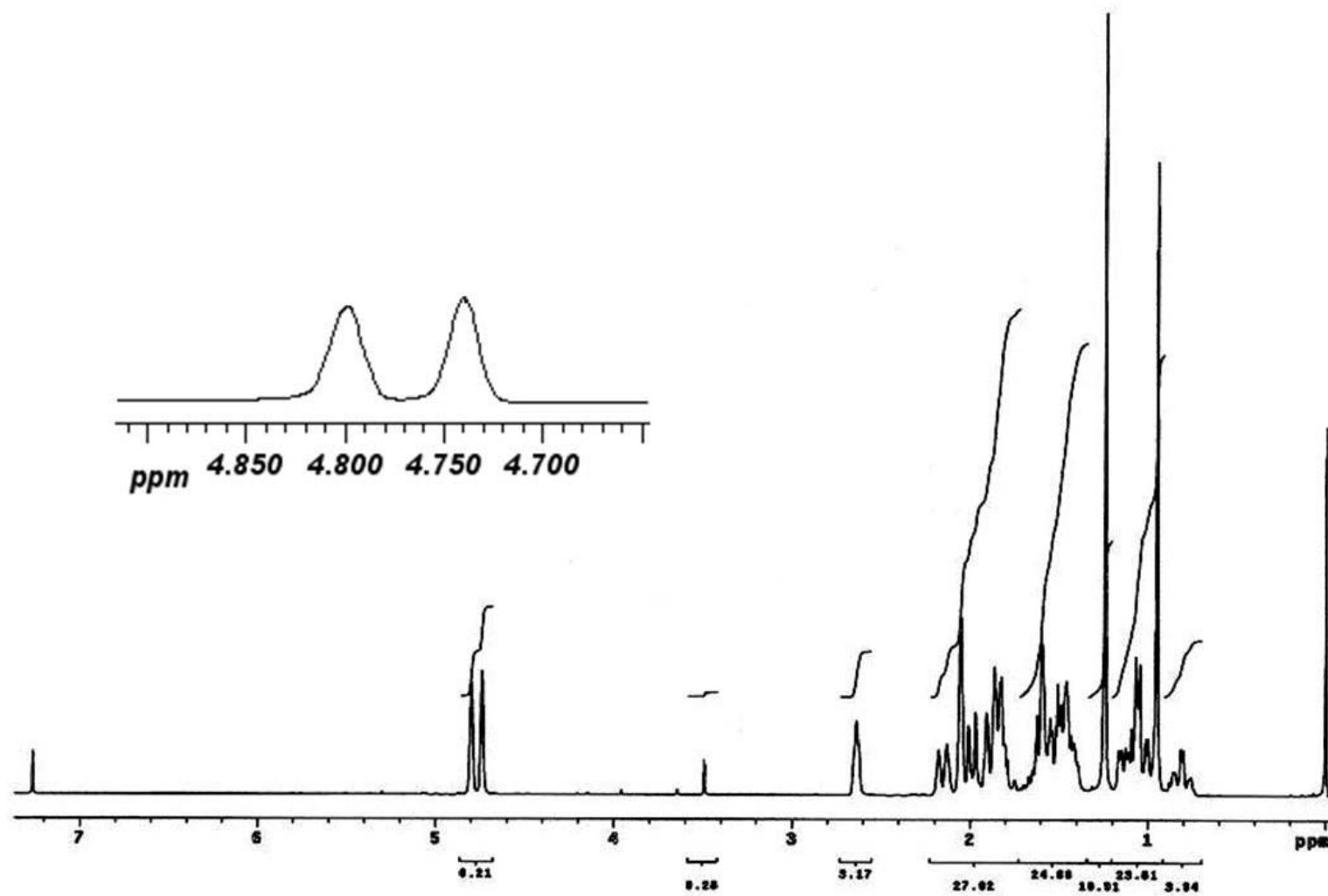
O ponto de fusão do composto isolado **1**, determinado por DSC, foi de 177 °C, **Tabela 20** e **DSC-1**, e está de acordo com a literatura<sup>17,29,91</sup>.

O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **1**, **Tabela 21**, foi -105,20° ( $\text{CHCl}_3$ , 0,102  $\text{g mL}^{-1}$ ) estando de acordo com a literatura<sup>17,29</sup>, determinando que o composto **1** possui configuração *ent*, pois os diterpenos que desviam a luz polarizada para a esquerda, (-), possuem esta configuração<sup>6-8,90</sup>.

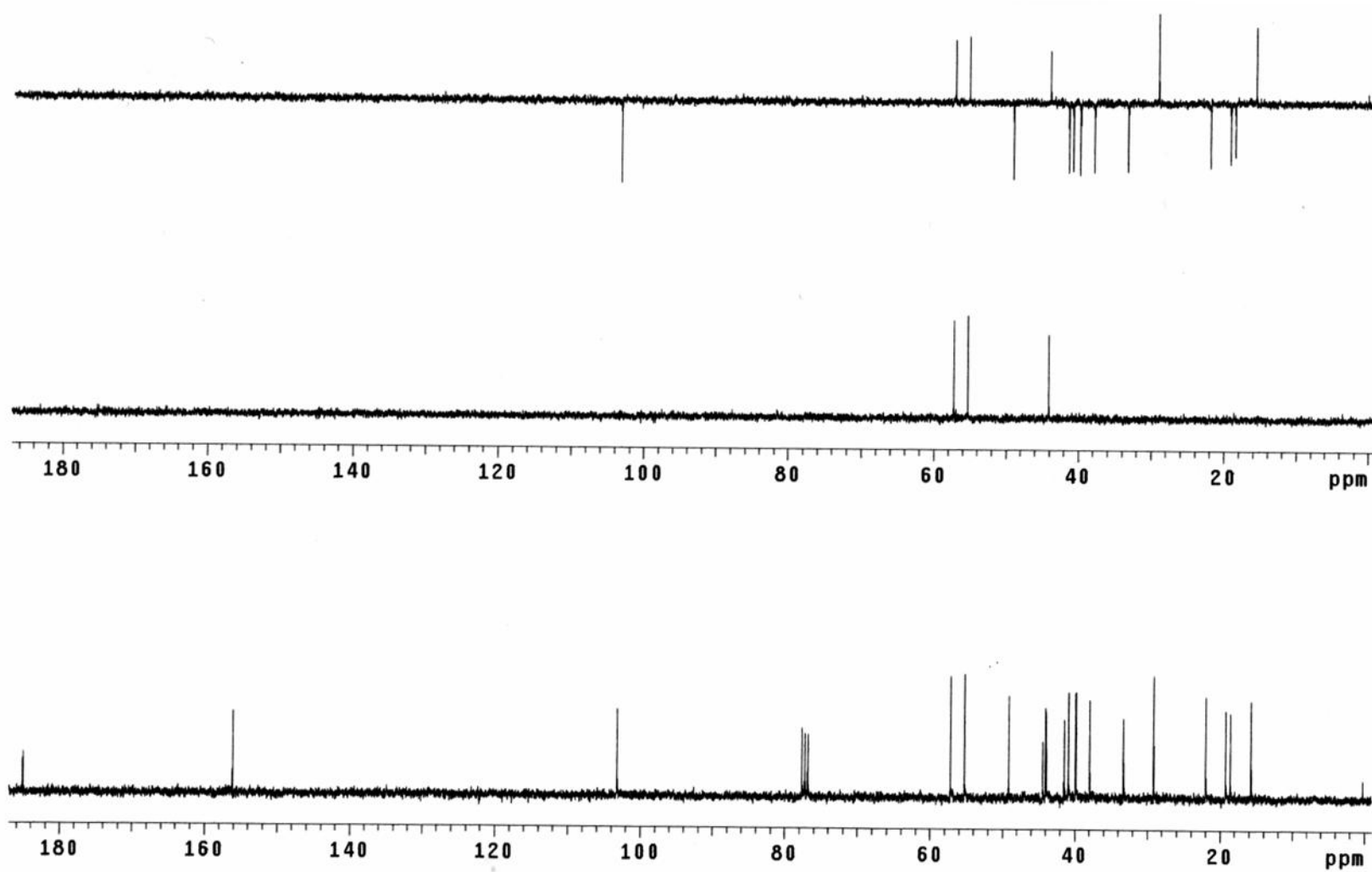
Os dados descritos confirmam que o composto isolado **1** é o **ácido ent-cauran-16-en-19-óico**.

**Tabela 5.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) para o composto 1.

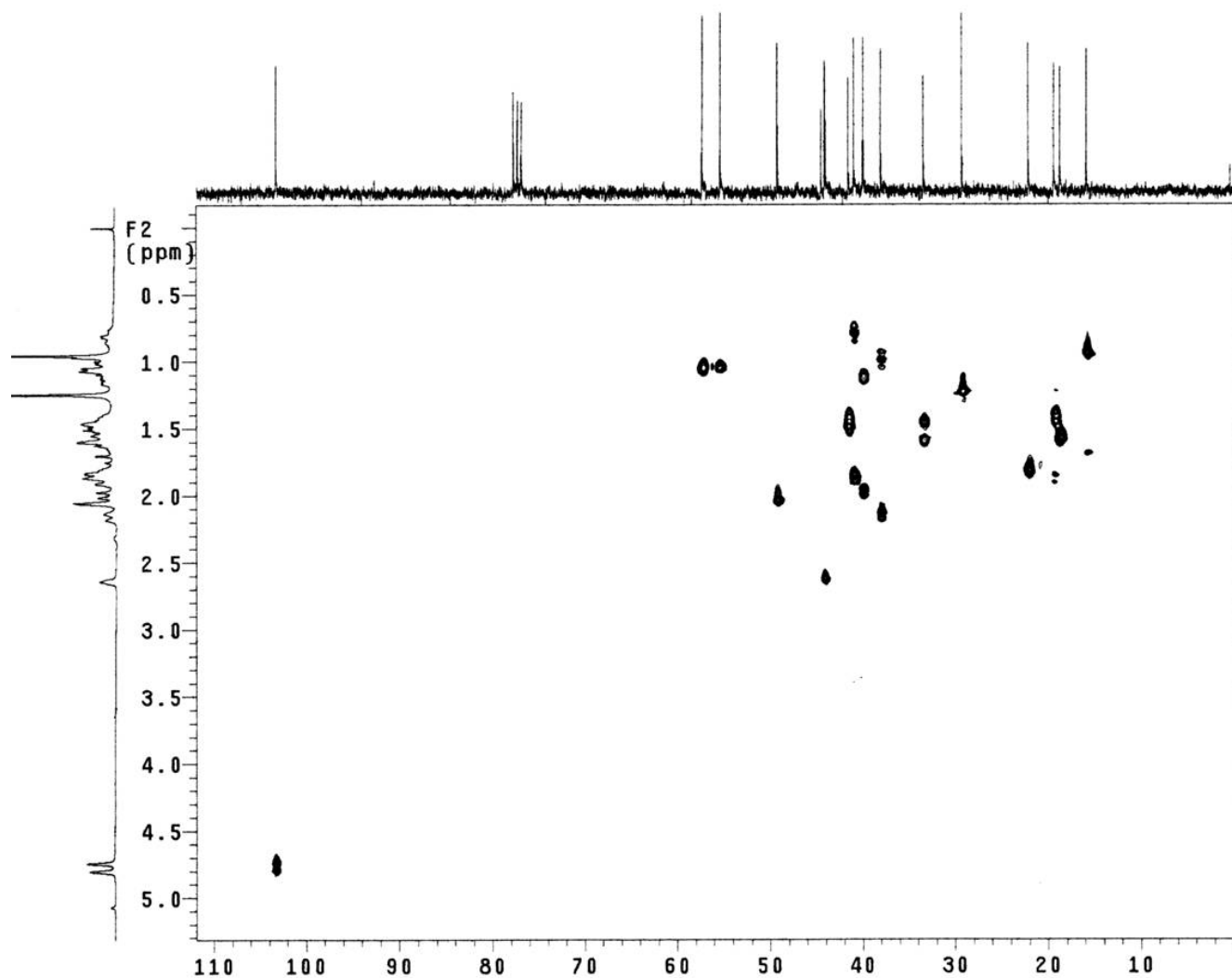
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J = Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
1	40,9 (CH <sub>2</sub> )	H1a: 0,70 - 0,86 (m)	—	H1b e H2a	H5
2	19,3 (CH <sub>2</sub> )	H1b: 1,78 - 1,92 (m)	—	H1a	H20
		H2a: 1,38 - 1,46 (m)		—	—
3	38,0 (CH <sub>2</sub> )	H2b: 1,83 - 1,86 (m)	—	—	—
		H3a: 0,90 - 1,06 (m)		H1b e H18	
		H3b: 2,15 (dl, 14,4)		H3a	—
4	44,4 (C)	—	—	—	—
5	57,2 (CH)	H5: 1,07 (m)	H1b, H7, H18 e H20	H6	H1a e H18
6	22,0 (CH <sub>2</sub> )	H6: 1,74 - 1,86 (m)	H5	H7 e H5	—
7	41,5 (CH <sub>2</sub> )	H7: 1,34 - 1,56 (m)	—	H6	—
8	44,1 (C)	—	—	—	—
9	55,3 (CH)	H9: 1,04 (m)	H14a e H15	H11	H15
10	39,9 (C)	—	H2a, H5 e H11	—	—
11	18,6 (CH <sub>2</sub> )	H11: 1,50 - 1,64 (m)	H9	H9 e H12	H20
12	33,3 (CH <sub>2</sub> )	H12: 1,36 - 1,64 (m)	H9 e H14b	H11 e H13	—
13	44,0 (CH)	H13: 2,64 (sl)	H12, H17a e H17b	H12 e H14a	H17b
14	39,9 (CH <sub>2</sub> )	H14a: 1,06 - 1,18 (m)	—	H13 e H14b	—
		H14b: 1,90 - 2,04 (m)		H12 e H15	
15	49,1 (CH <sub>2</sub> )	H15: 2,05 (m)	H14b, H17a e H17b	H14a H17a e H17b	H9 e H17a
16	156,1 (C)	—	H14b, H15 e H17a	—	—
17	103,2 (CH <sub>2</sub> )	H17a: 4,74 (s)	—	H15 e H17b	H15
		H17b: 4,80 (s)		H15	
18	29,2 (CH <sub>3</sub> )	H18: 1,24 (s)	H3a	—	H13 H5
19	185,1 (C)	—	H5 e H18	—	—
20	15,8 (CH <sub>3</sub> )	H20: 0,95 (s)	H1a	—	H1b e H11



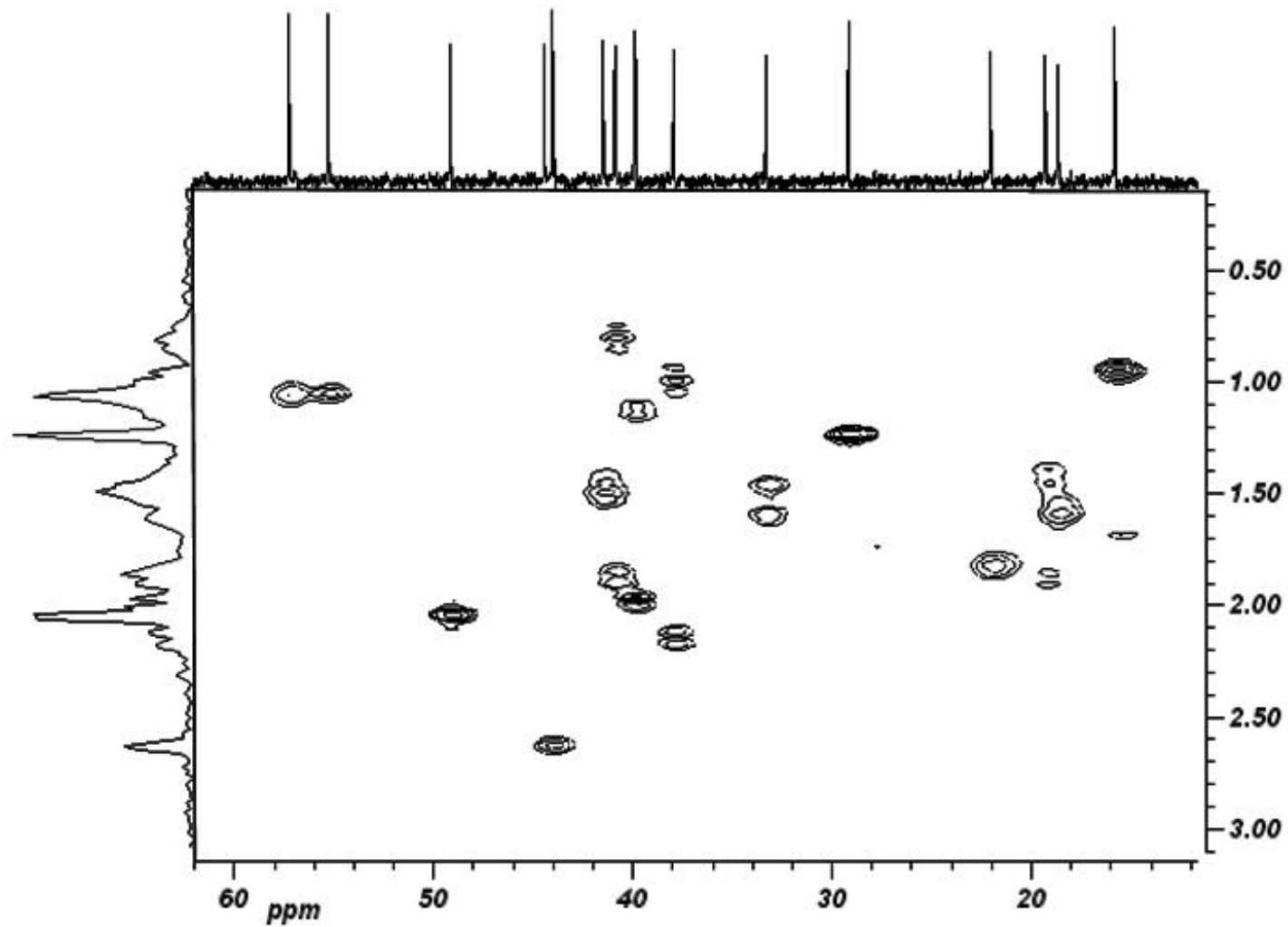
E R  $^1\text{H}$ -1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1.



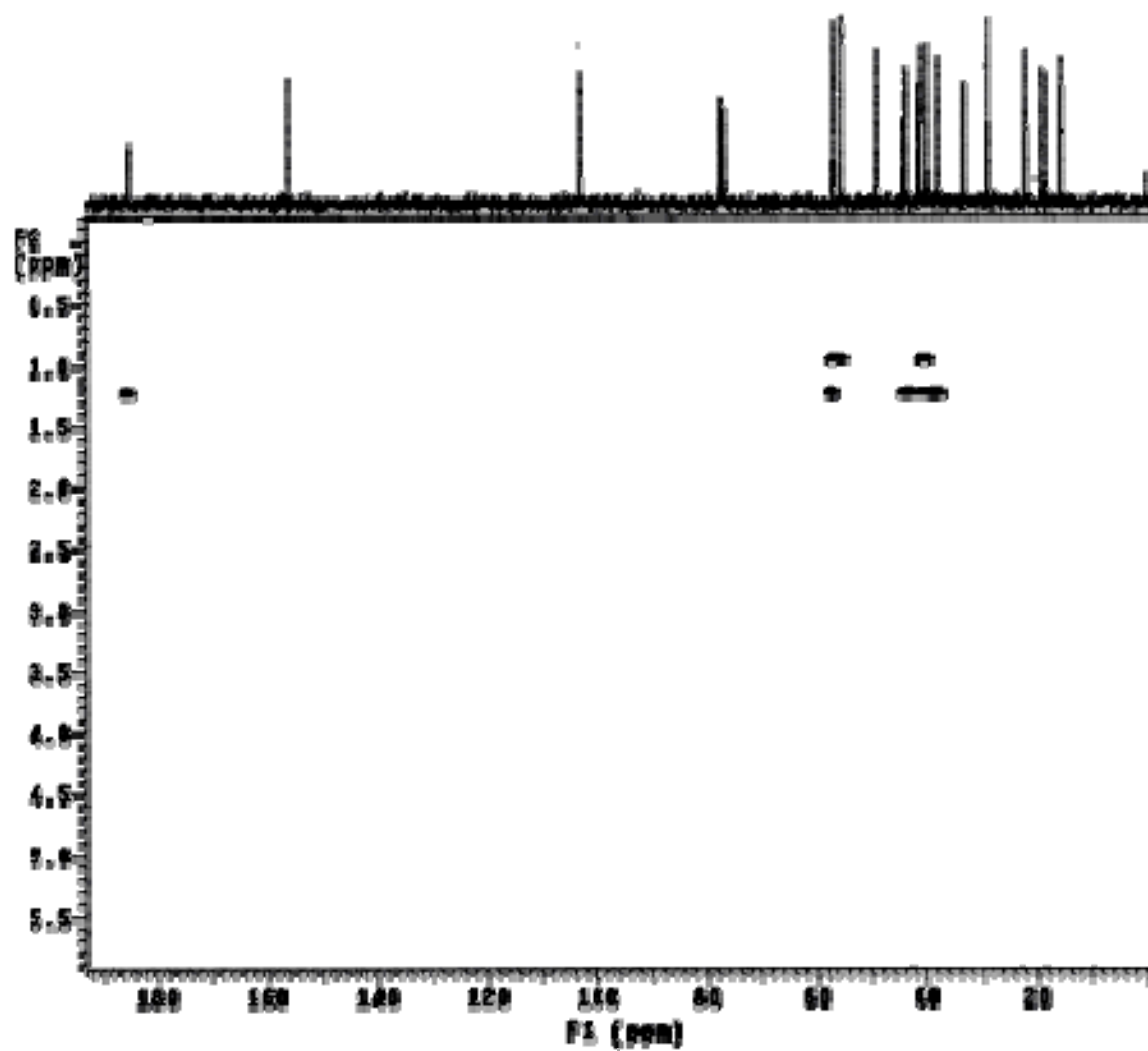
E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT-1}$ . Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (75,45 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1.



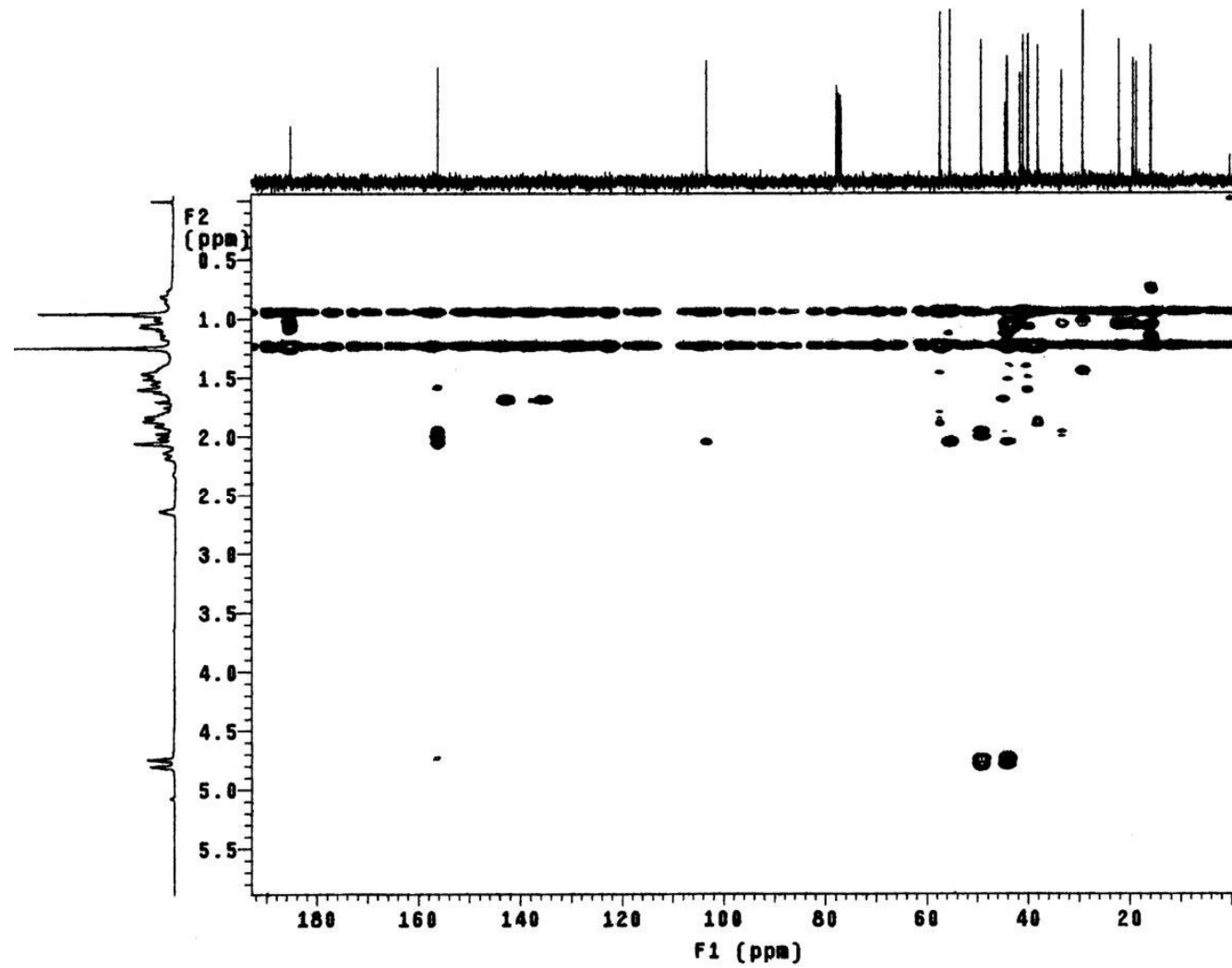
**E R HMQC-1.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **1**.



**E R HMQC-1 - Expansão.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1.

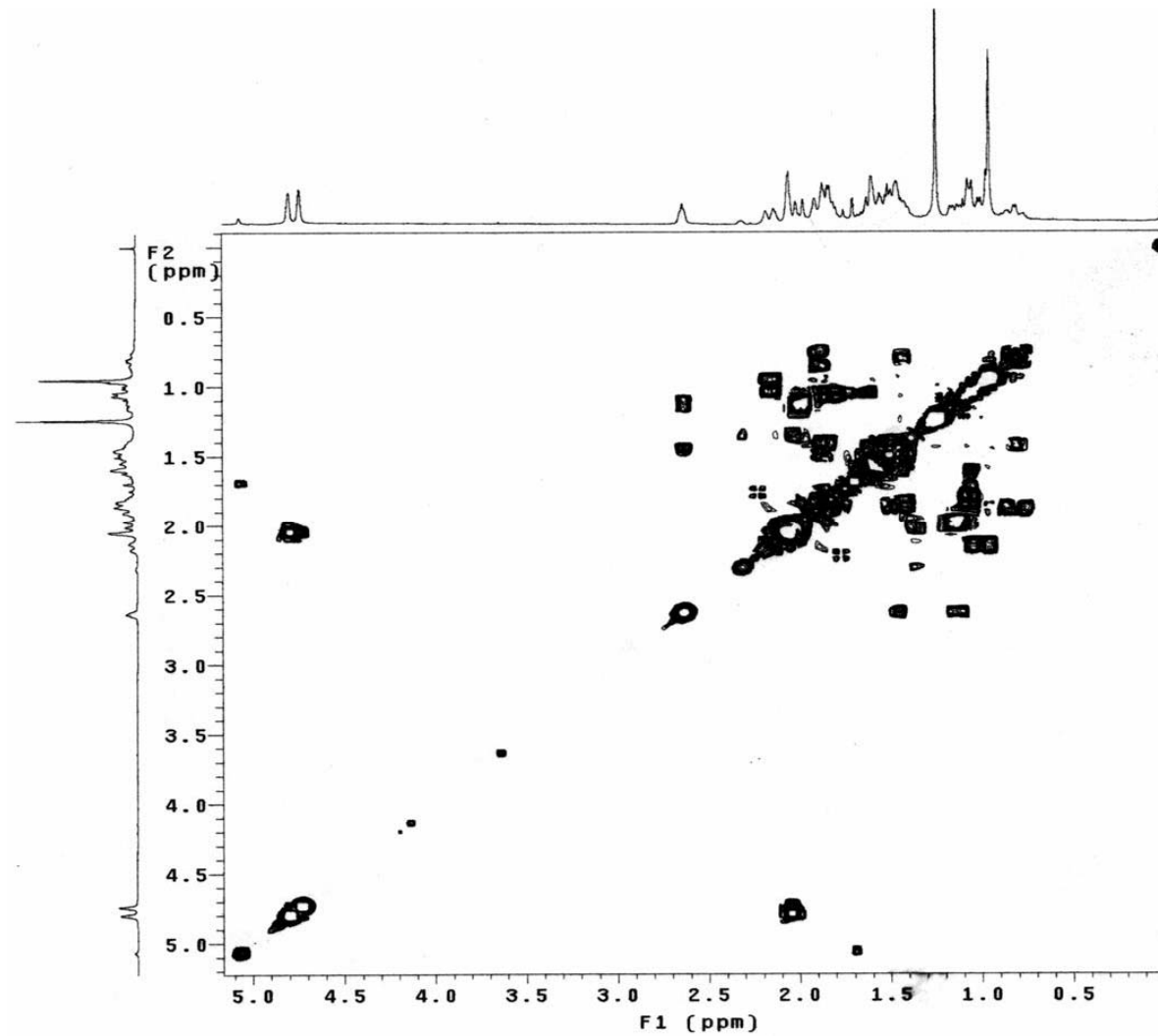


**E R HMBC-1.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **1**.

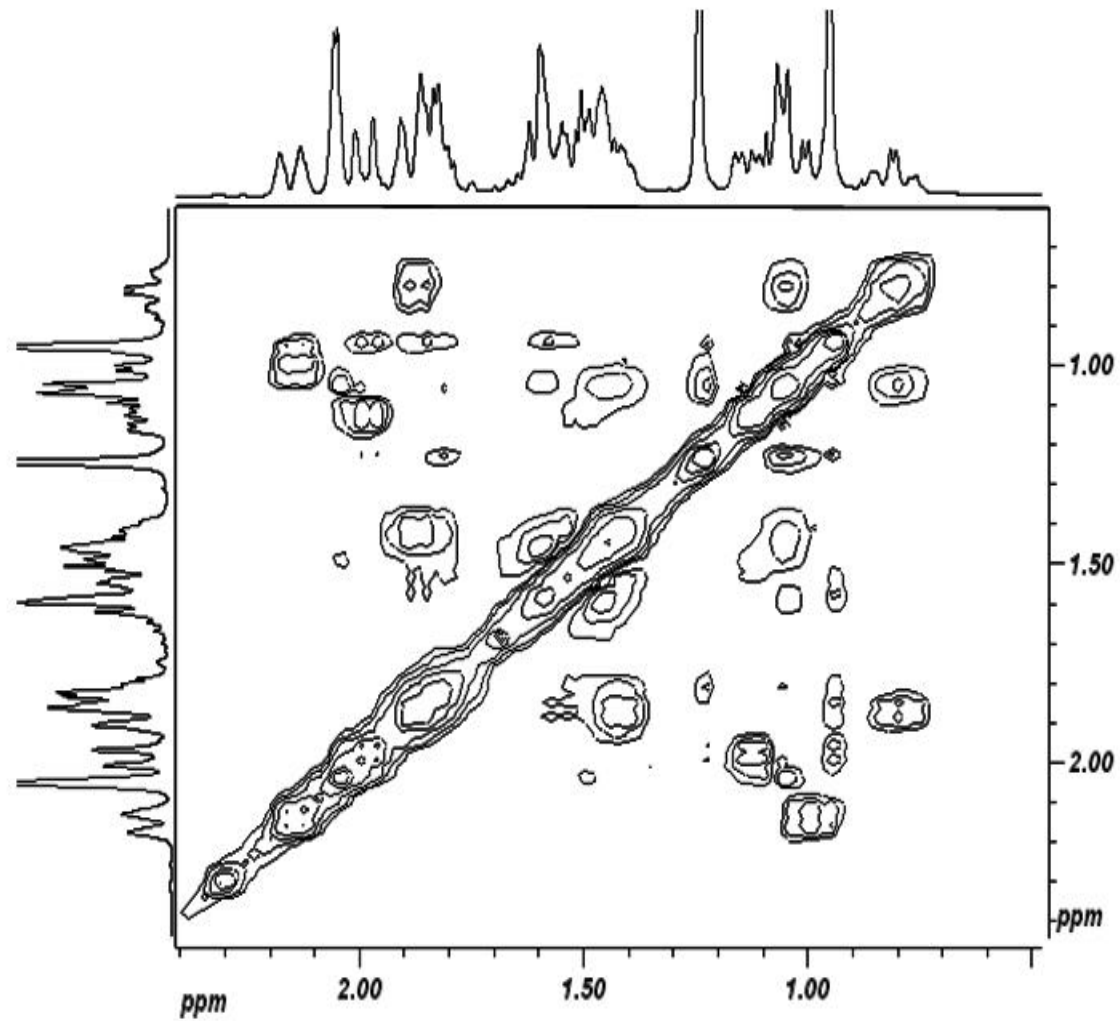


**E R HMBC-1 - Expansão.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 1.

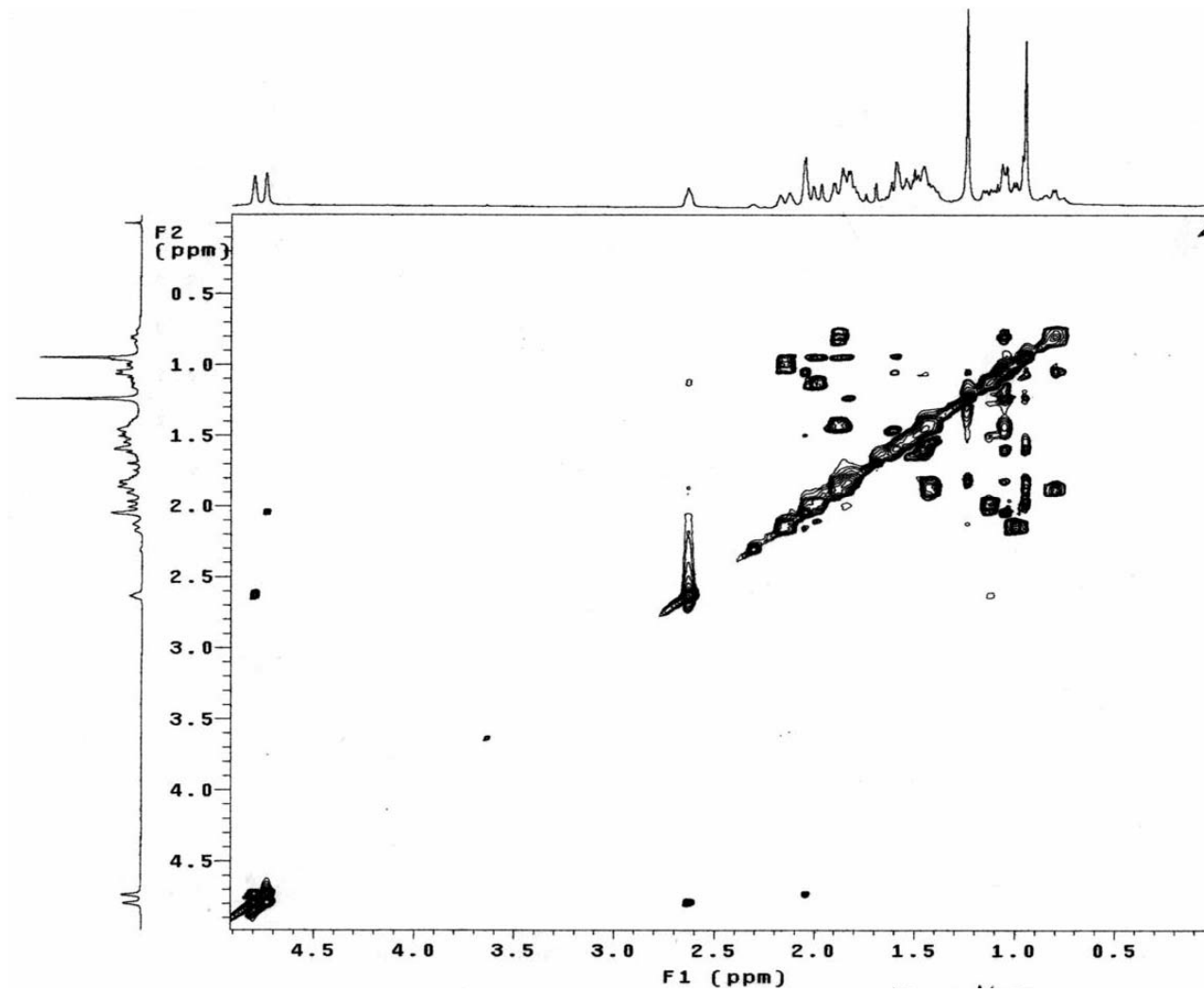




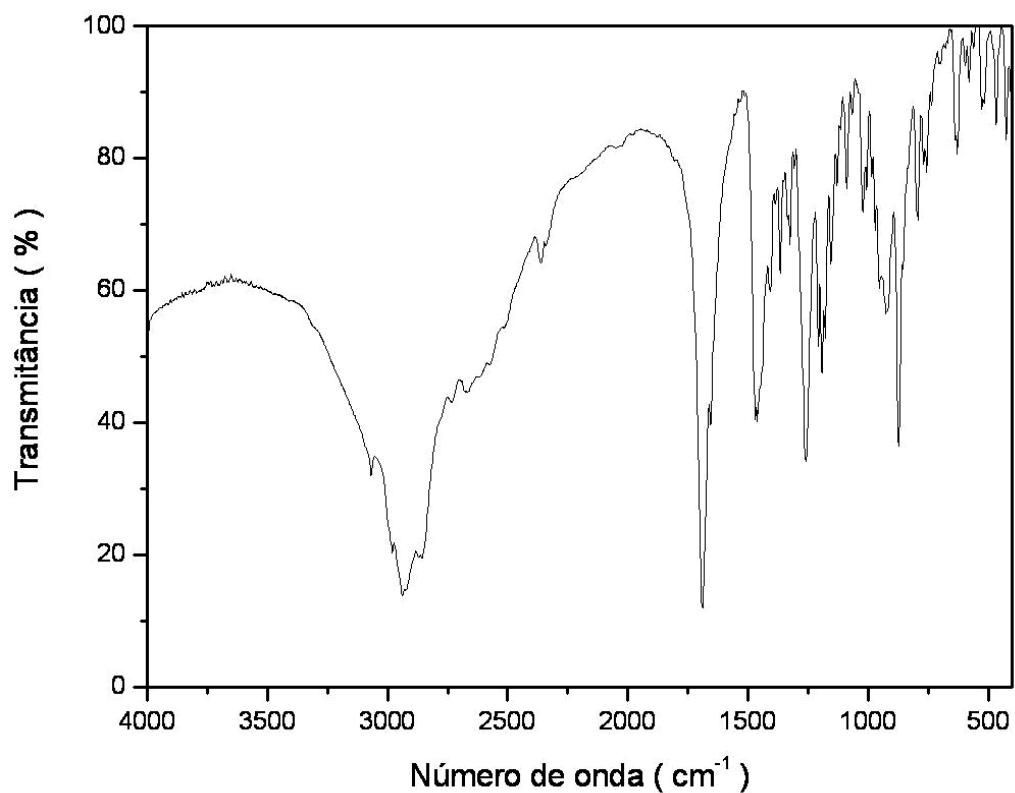
**E R COSY-1.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **1**.



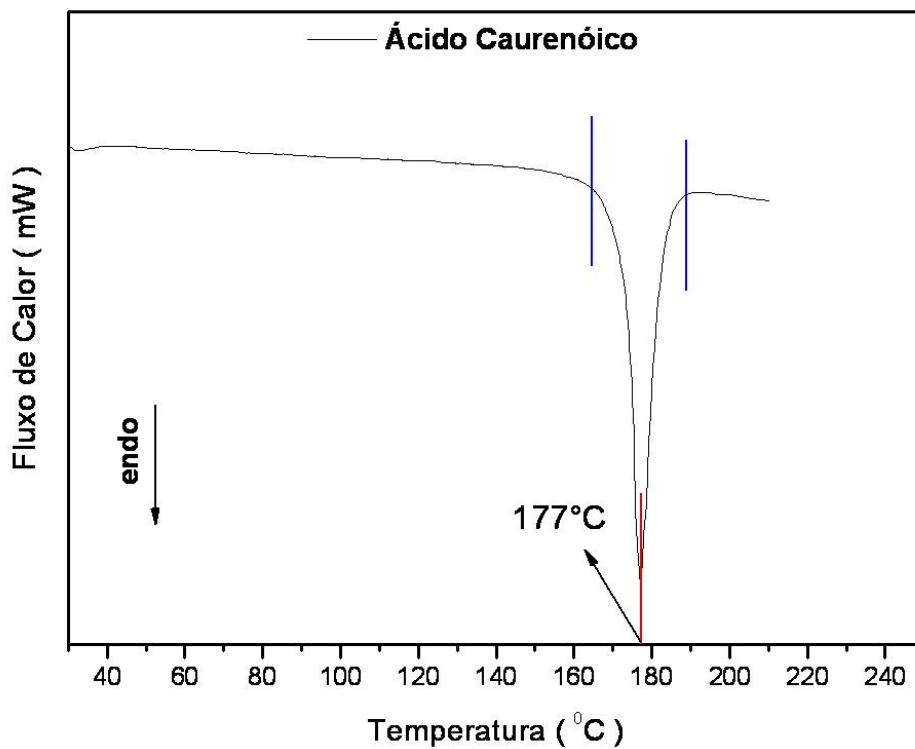
**E R COSY-1 - Expansão.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto **1**.



E R NOESY-1. Mapa de contornos de NOESY (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 1.

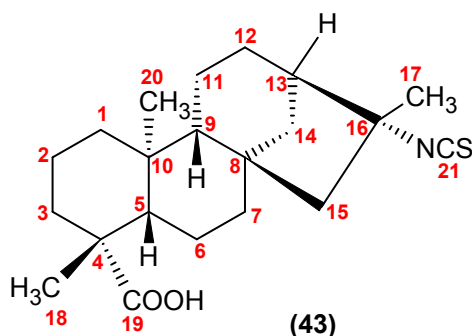


E IV-1. Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 1.



DSC-1. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto 1.

## 5.2. Isotiocianato Derivado do Ácido Caurenóico (43)

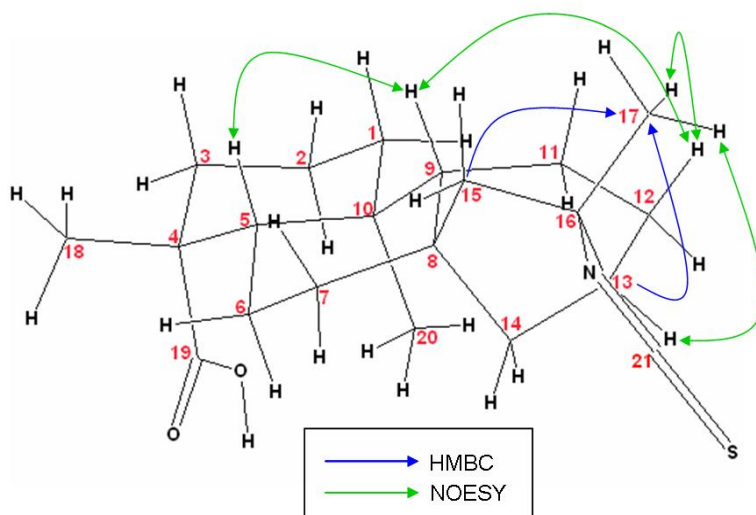


No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , **E R  $^1\text{H}$ -2**, verificou-se a ausência dos sinais dos hidrogênios olefínicos em  $\delta_{\text{H}}$  4,74 (H17a, s) e  $\delta_{\text{H}}$  4,80 (H17b, s) presentes em **1**; incremento de mais um grupo metila através do sinal em  $\delta_{\text{H}}$  1,52 (H17, s), além daqueles já integrantes de **1** em  $\delta_{\text{H}}$  1,24 (H18, s) e 0,94 (H20, s), e mudança do deslocamento químico do sinal do hidrogênio alílico cabeça de ponte de  $\delta_{\text{H}}$  2,64 (H13, sl) para  $\delta_{\text{H}}$  2,18 (H13, sl), evidenciando maior blindagem deste hidrogênio.

Na análise do espectro de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , **E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ -2**, identificou-se 21 carbonos, sendo 6 C, 3 CH, 9  $\text{CH}_2$  e 3  $\text{CH}_3$ , dentre os quais destacam-se o carboxílico em  $\delta_{\text{C}}$  185,0 (C19) como em **1**, o do grupo isotiocianato em  $\delta_{\text{C}}$  128,6 (C21), o ligado a nitrogênio em  $\delta_{\text{C}}$  69,2 (C16) e o metílico em  $\delta_{\text{C}}$  23,6 ( $\text{CH}_3$ 17), indicando incremento do mesmo.

O mapa de contornos HMQC, **E R HMQC-2**, revelou principalmente que os hidrogênios H7, H12 e H15 se tornaram heterotópicos e que H14 e H17 passaram a apresentar seus hidrogênios homotópicos. Pelo mapa de contornos HMBC, **E R HMBC-2**, foi possível a visualização das correlações entre os carbonos C13 e C15 com H17, confirmando a posição do novo grupo metila, além de outras correlações já visualizadas em **1**.

No mapa de contornos COSY, **E R COSY-2**, foram verificadas apenas as correlações coerentes com as de **1**, **Tabela 6**. A interação espacial de H12b e H13 com H17 observada no mapa de contornos NOESY, **E R NOESY-2**, evidenciou a posição espacial do novo metila incorporado. Assim, ficou definido que o grupo metila está acima do plano do anel de cinco membros, posição  $\beta$ , e, por conseqüência, o grupo isotiociano está na posição  $\alpha$ , **Figura 10**.



**Figura 10.** Principais correlações de HMBC e NOESY para o composto **43**.

No espectro na região do infravermelho, **E IV-2**, foram observadas, principalmente, bandas alargadas em sobreposição entre 3400 e 2400  $\text{cm}^{-1}$  provenientes das deformações axiais de O-H de ácido carboxílico; uma banda intensa em 1693  $\text{cm}^{-1}$  típica da deformação axial da carbonila de ácido carboxílico e uma banda alargada, em 2125  $\text{cm}^{-1}$ , característica da dupla ligação cumulada do grupo NCS<sup>65,66,94-99</sup>. Essas informações aliada à ausência de bandas de deformações de duplas ligações confirmaram a incorporação do HSCN à molécula de ácido caurenóico (**1**).

No espectro de massas, **E M-1**, o íon molecular foi observado em  $m/z$  361, o fragmento correspondente à perda de NCS em  $m/z$  303 e à perda de NCS e COOH em  $m/z$  257.

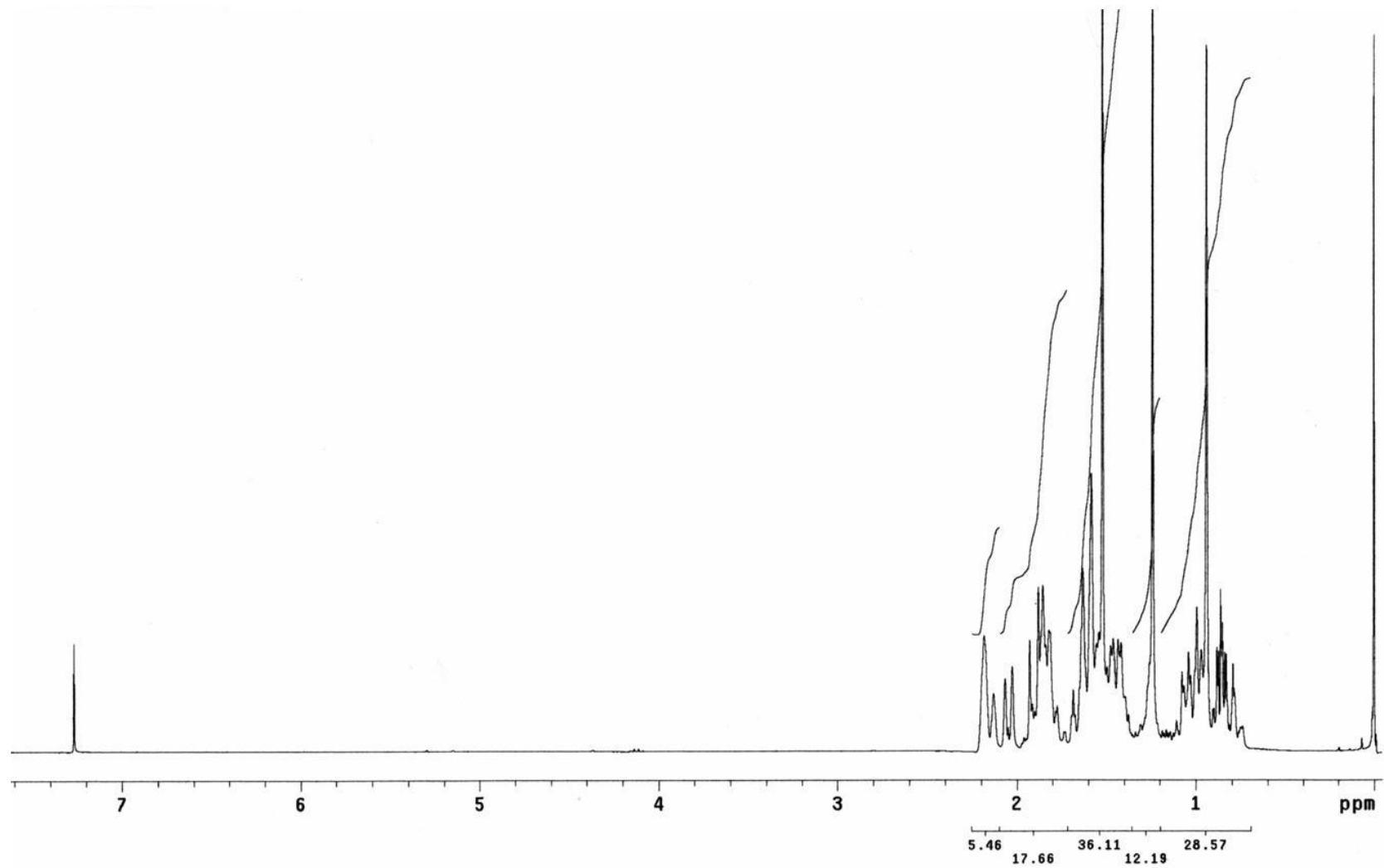
O ponto de fusão do composto **43**, determinado por DSC, foi de 174 °C, **Tabela 20**, sendo observado que o mesmo sofre degradação imediatamente após seu processo de fusão, **DSC-2**.

O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **43** foi -106,29° ( $\text{CHCl}_3$ , 0,97  $\text{g mL}^{-1}$ ), **Tabela 21**.

Assim, os dados descritos acima permitiram a identificação e caracterização do composto sintetizado **43** como sendo o **ácido ent-cauran-16 $\alpha$ -isotiociano-16 $\beta$ -metil-19-óico**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{NS}$ .

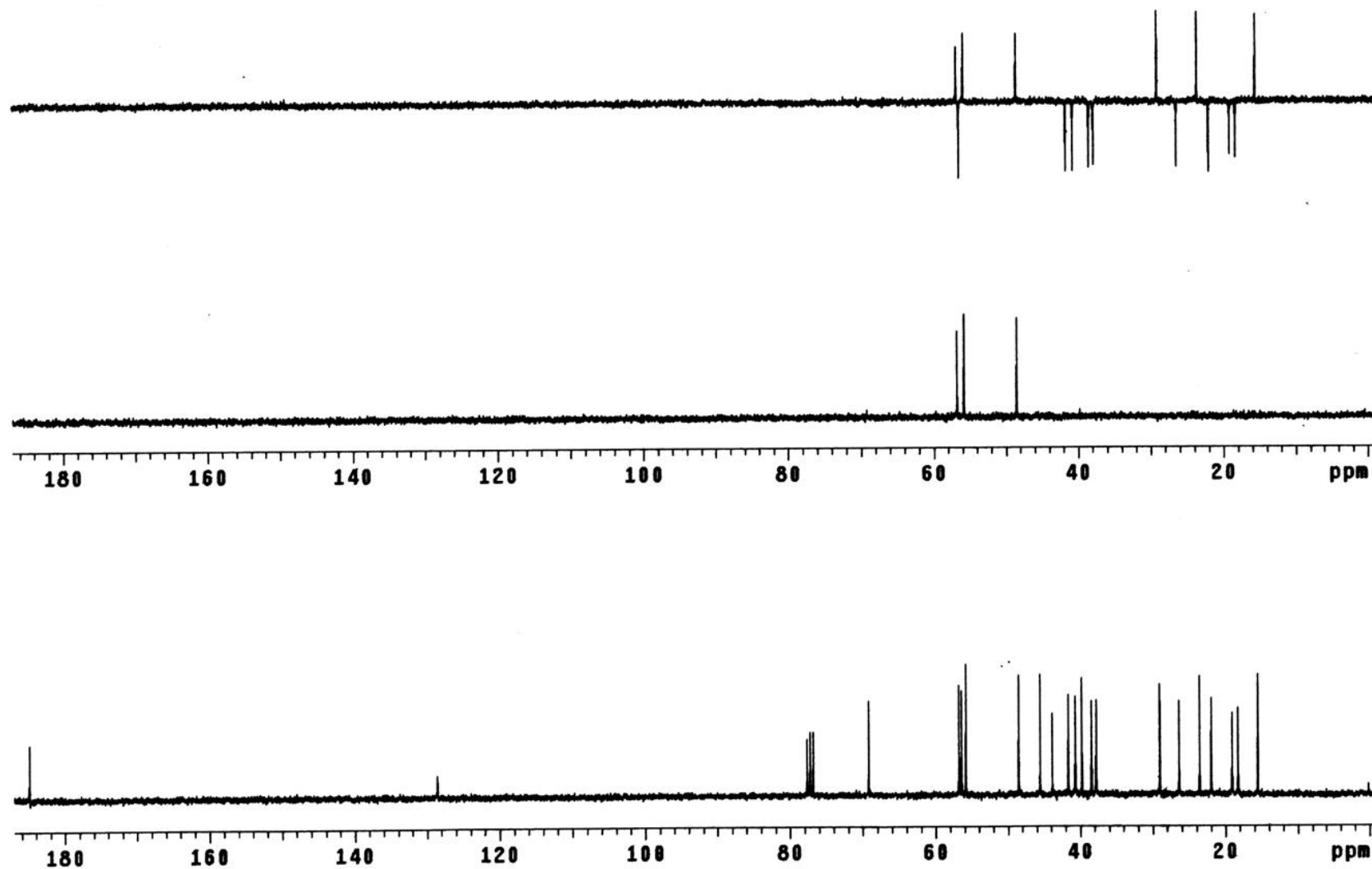
**Tabela 6.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) para o composto **43**.

	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY	
1	40,7 (CH <sub>2</sub> )	H1a: 0,70 - 0,82 (m)	—	H1b e H2a	H3a	
2	19,1 (CH <sub>2</sub> )	H1b: 1,74 - 1,86 (m)	—	H1a	—	
		H2a: 1,34 - 1,50 (m)		H1a	H3a	
3	37,8 (CH <sub>2</sub> )	H2b: 1,83 - 1,90 (m)	—	H3a e H3b	—	
		H3a: 0,92 - 1,06 (m)		H2b e H3b	H1a, H2a e H18	
		H3b: 2,16 (dl, 15,6)		H18	H2b e H3a	—
4	45,5 (C)	—	—	—	—	
5	56,8 (CH)	H5: 0,96 - 1,10 (m)	H18	—	H9	
6	22,0 (CH <sub>2</sub> )	H6: 1,70 - 1,89 (m)	—	—	H18 e H20	
7	41,6 (CH <sub>2</sub> )	H7a: 1,30 - 1,45 (m)	H6	—	H7b e H15b	
		H7b: 1,60 - 1,70 (m)			H7a	
8	43,8 (C)	—	—	—	—	
9	55,8 (CH)	H9: 0,90 - 1,02 (m)	H15b e H20	H11	H5 e H12b	
10	39,8 (C)	—	H20	—	—	
11	18,3 (CH <sub>2</sub> )	H11: 1,50 - 1,64 (m)	—	H9	—	
12	38,4 (CH <sub>2</sub> )	H12a: 1,48 - 1,60 (m)	—	H12b e H13	—	
		H12b: 2,05 (dl, 12,3)			H12a	H9 e H17
		H13: 2,18 (sl)			H17	H17
14	26,4 (CH <sub>2</sub> )	H14: 1,42 - 1,64 (m)	—	—	—	
15	56,5 (CH <sub>2</sub> )	H15a: 1,50 - 1,62 (m)	H17	H15b	—	
		H15b: 1,82 - 1,95 (m)		H15a	H7a	
16	69,2 (C)	—	H15b e H17	—	—	
17	23,6 (CH <sub>3</sub> )	H17: 1,52 (s)	—	—	H12b e H13	
18	29,0 (CH <sub>3</sub> )	H18: 1,24 (s)	—	—	H3a e H6	
19	185,0 (C)	—	H18	—	—	
20	15,6 (CH <sub>3</sub> )	H20: 0,94 (s)	—	—	H6	
21	128,6 (C)	—	—	—	—	

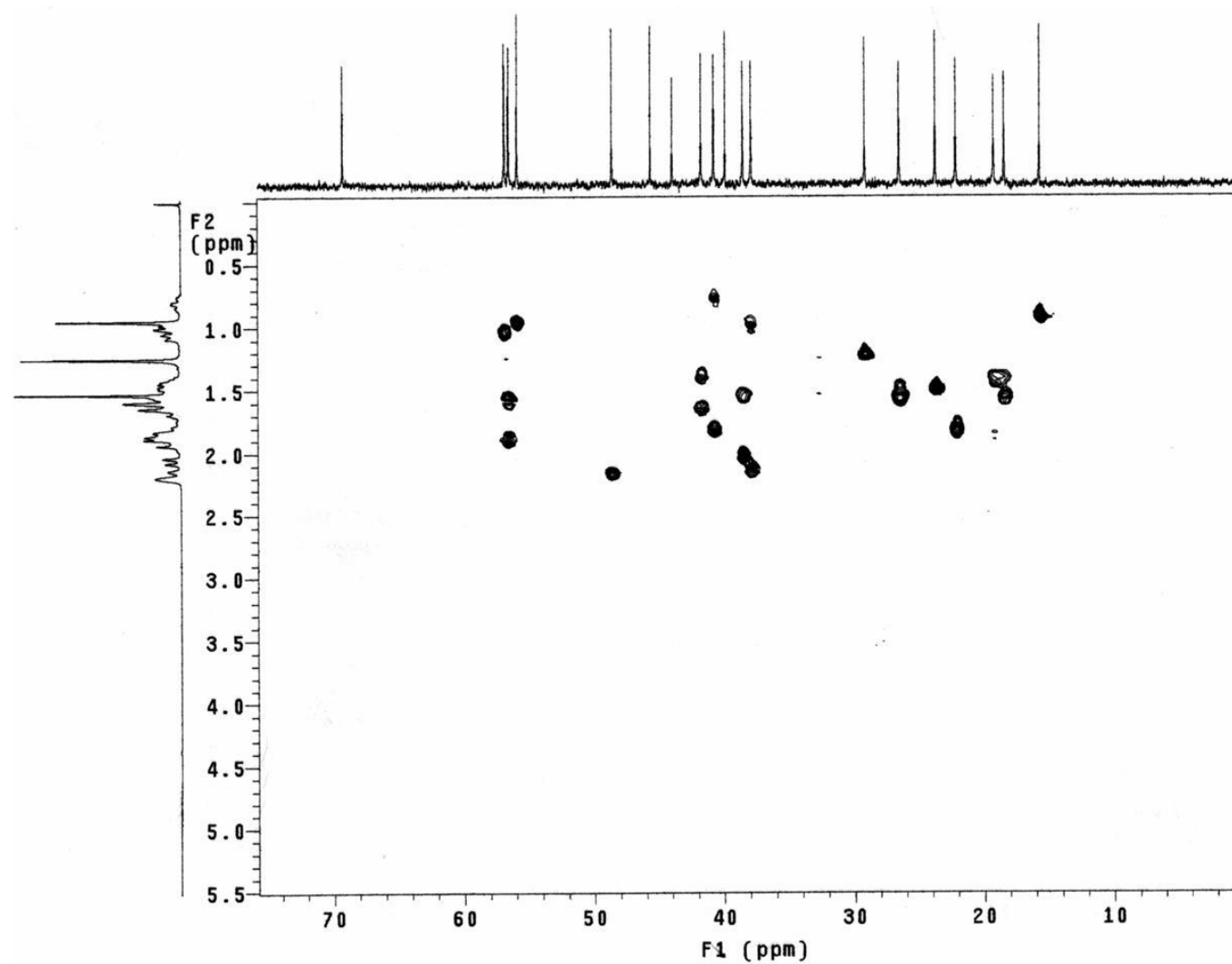


**E R  $^1\text{H}$ -2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **43**.

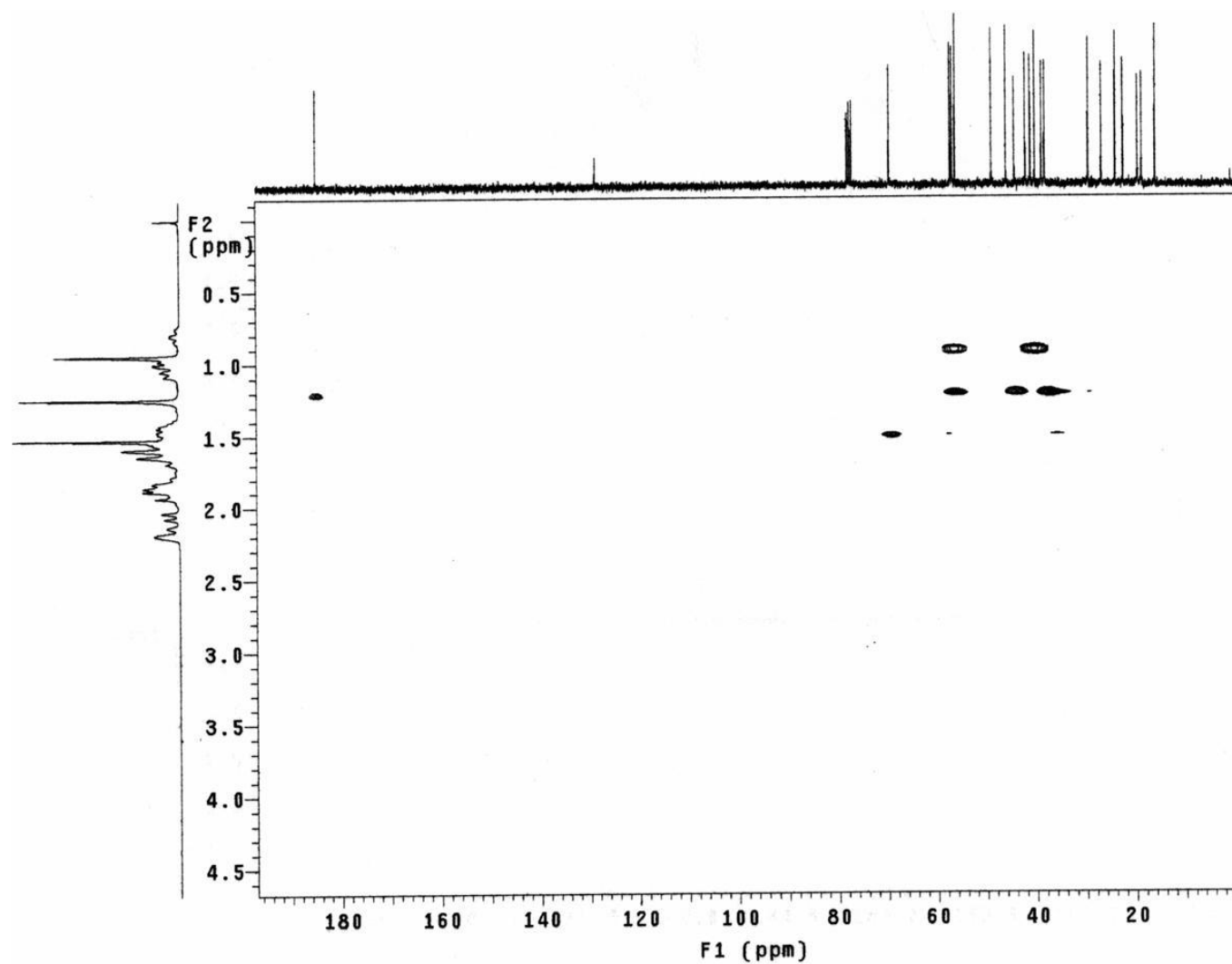




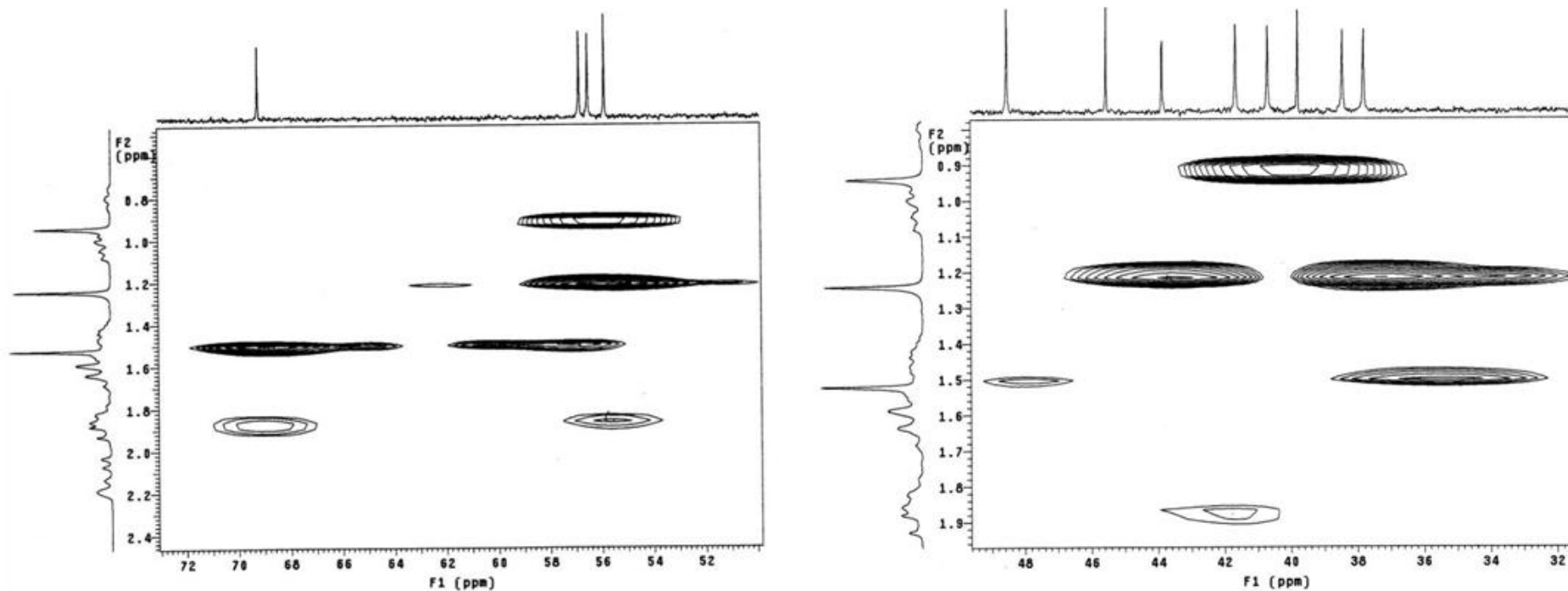
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 43.



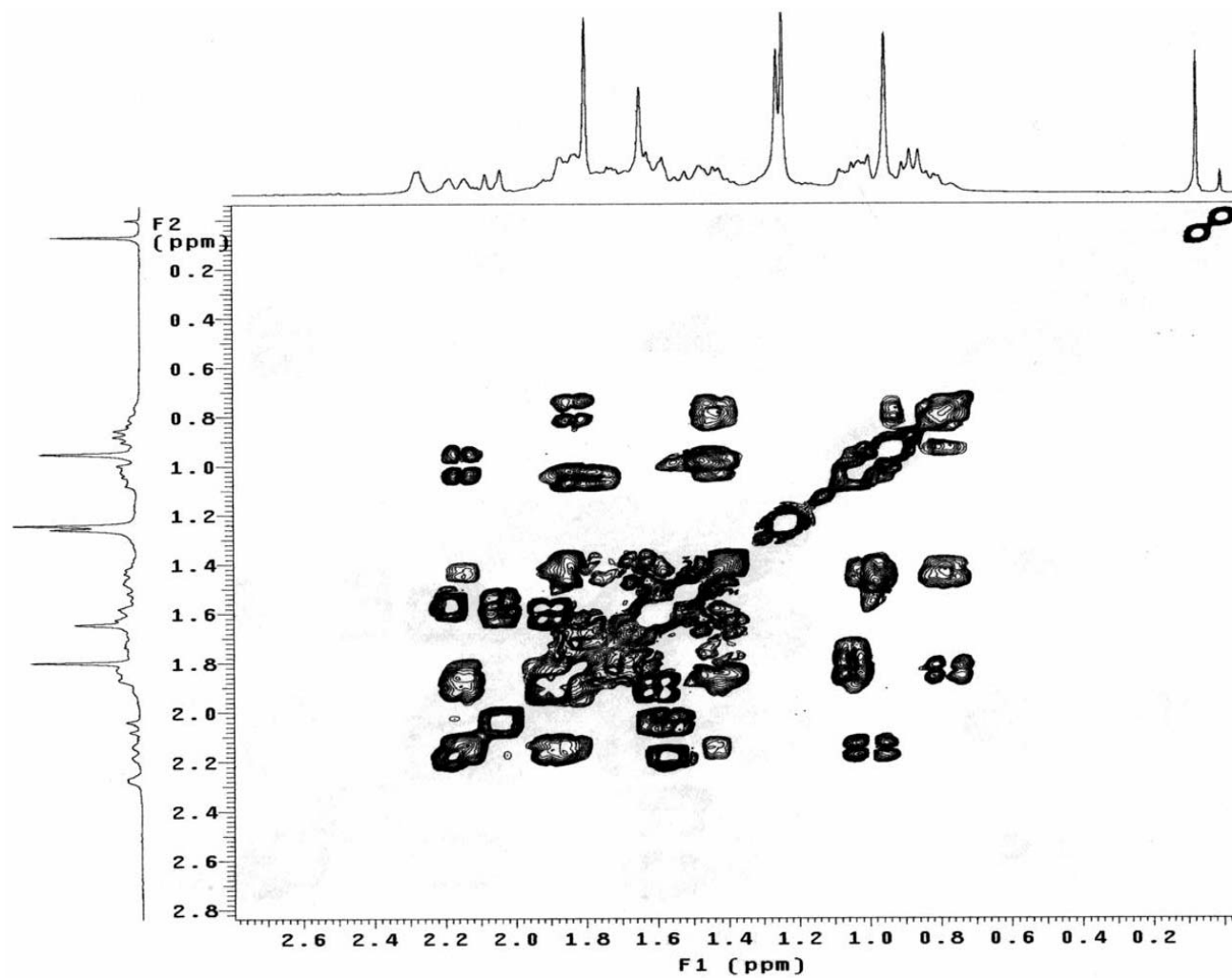
**E R HMQC-2.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **43**.



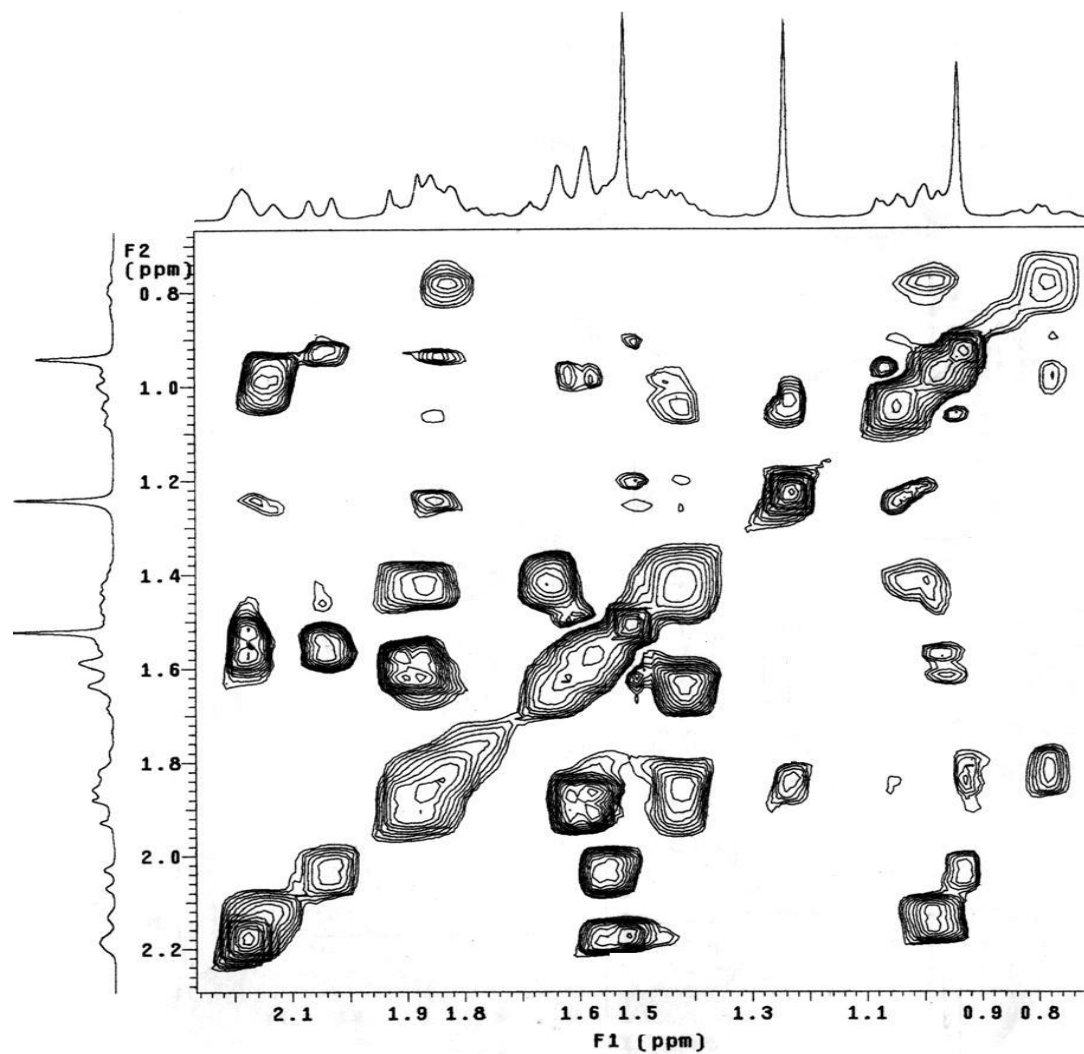
**E R HMBC-2.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **43**.



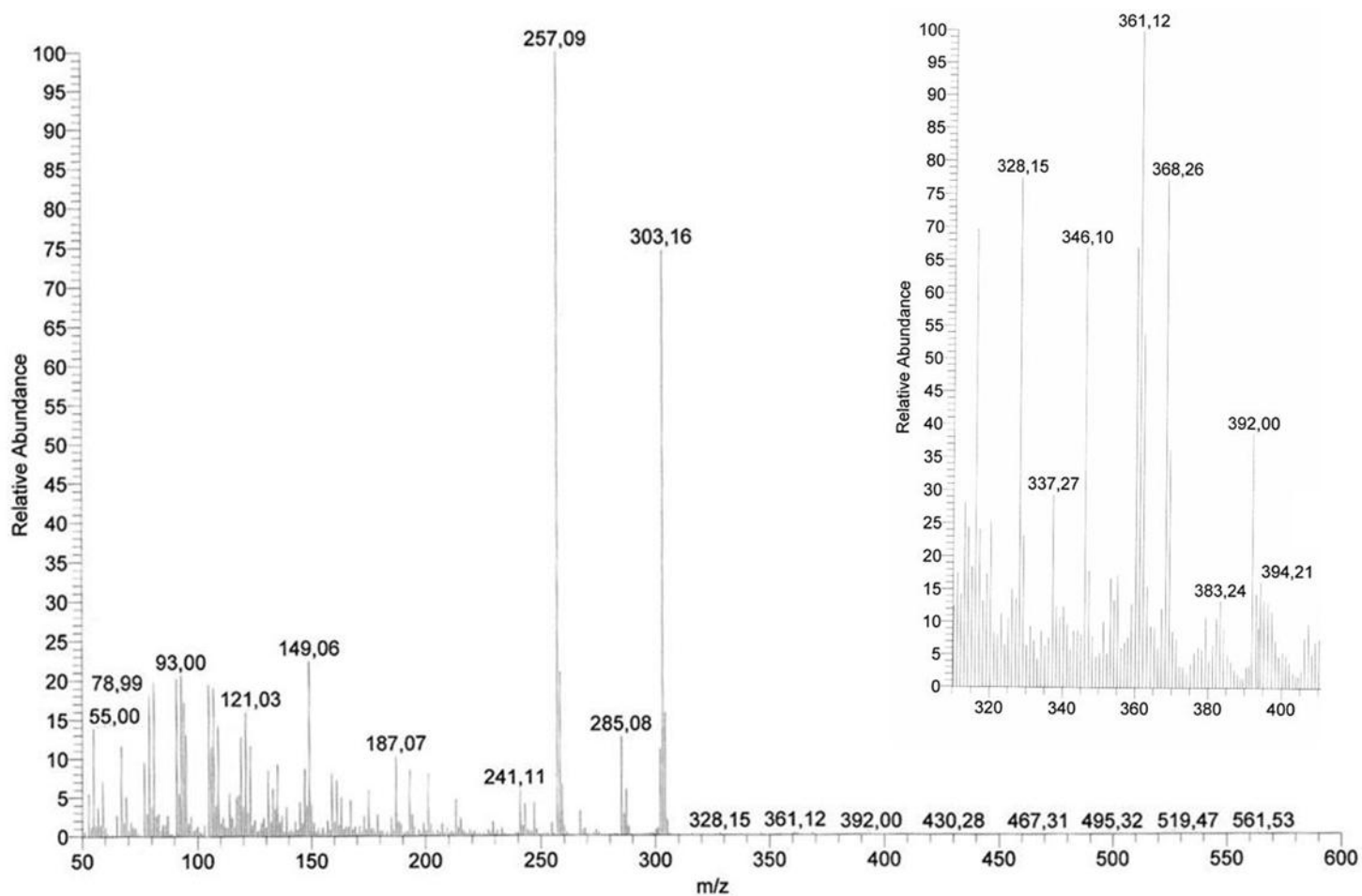
**E R HMBC-2 - Expansão.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **43**.



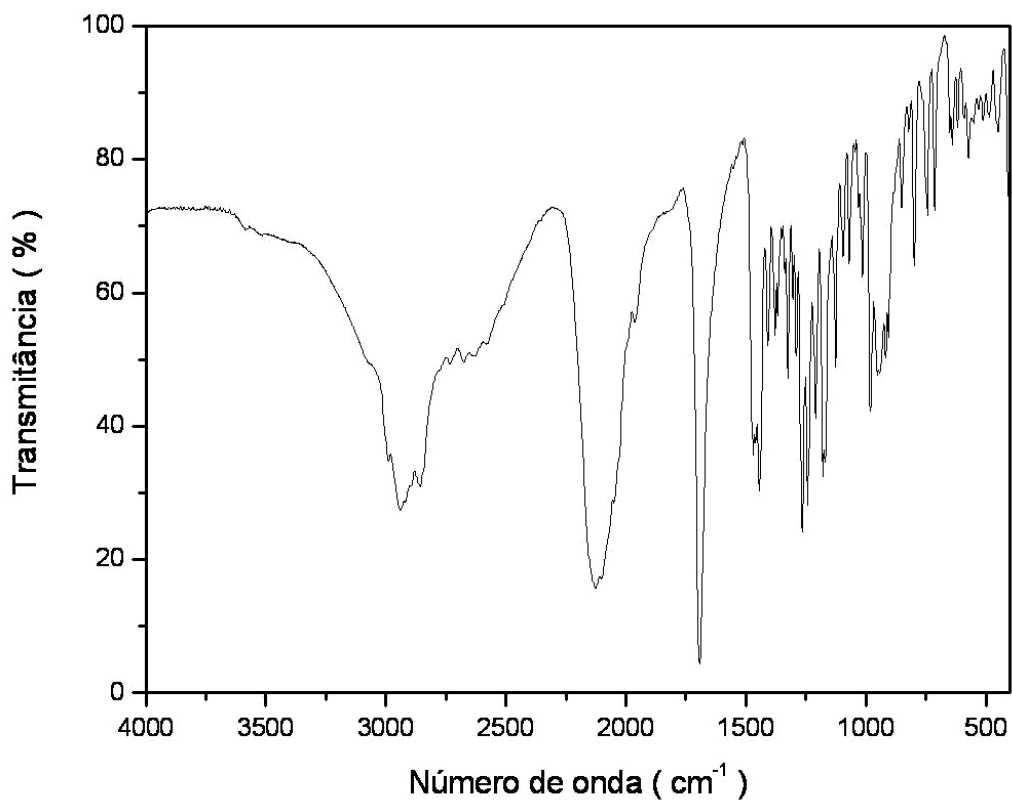
**E R COSY-2.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **43**.



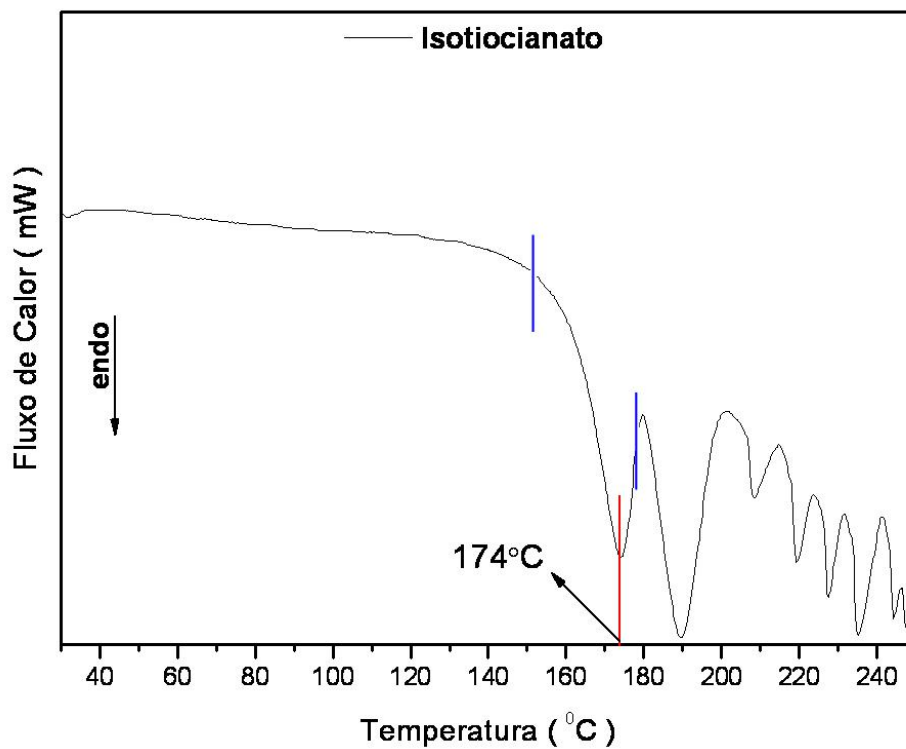
E R NOESY-2. Mapa de contornos de NOESY (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 43.



**E M-1.** Espectro de massas (70 eV, TR = 0,89) do composto **43**.



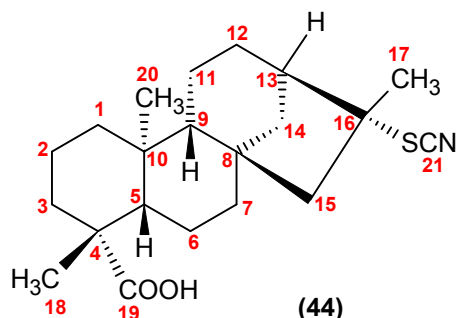
E IV-2. Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 43.



DSC-2. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto 43.



## 5.3. Tiocianato Derivado do Ácido Caurenóico (44)

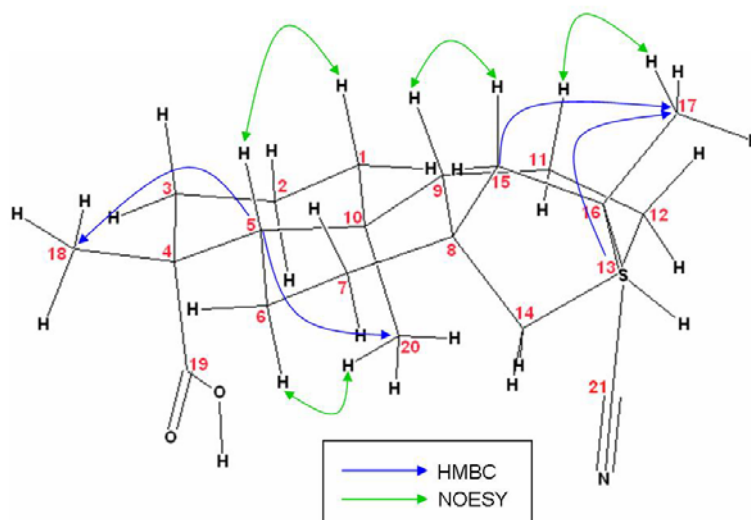


No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , **E R  $^1\text{H}$ -3**, verificou-se ausência dos sinais dos hidrogênios olefínicos em  $\delta_{\text{H}}$  4,74 (H17a, s) e  $\delta_{\text{H}}$  4,80 (H17b, s) presentes em **1** que foram modificados para um grupo metila em  $\delta_{\text{H}}$  1,80 (H17, s) e mudança do deslocamento químico do hidrogênio alílico cabeça de ponte de  $\delta_{\text{H}}$  2,64 (H13, sl) para  $\delta_{\text{H}}$  2,27 (H13, m), evidenciando maior blindagem deste hidrogênio, porém menos blindado que o isotiocianato (**43**) devido ao maior volume do átomo de enxofre.

Na análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , **E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ -3**, identificou-se 21 carbonos sendo eles de multiplicidade igual aos do isotiocianato (**43**), destacando-se o do grupo tiocianato em  $\delta_{\text{C}}$  113,5 (C21), o ligado ao enxofre em  $\delta_{\text{C}}$  63,9 (C16), e, o metílico em  $\delta_{\text{C}}$  25,6 (CH<sub>3</sub>17), que caracterizam um derivado diferente.

Pelas análises dos mapas de contornos HMQC, HMBC e COSY, **E R HMQC-3**, **E R HMBC-3** e **E R COSY-3**, foram observadas informações semelhantes com as do isotiocianato (**43**), **Tabela 7**, evidenciando que a única diferença entre eles é a forma com a qual o grupo HSCN foi incorporado.

A interação espacial de H11 com H17, **Figura 11**, observada no mapa de contornos NOESY, **E R NOESY-3**, evidenciou a mesma estereoquímica relativa sobre o C16 deste derivado em relação ao isotiocianato (**43**).



**Figura 11.** Principais correlações de HMBC e NOESY para composto **44**.

No espectro na região do infravermelho, **E IV-3**, foi observada uma banda intensa em  $2144\text{ cm}^{-1}$  característica da dupla ligação cumulada do grupo  $\text{SCN}^{65,66,94,95,98,100}$ . Assim como no isotiocianato (**43**), foram observadas as bandas típicas das deformações de C-H de ciclo-alcenos e alcanos normais e de carbonila e OH de ácido carboxílico, com igual ausência de banda de deformação axial de duplas ligações confirmando também a incorporação do HSCN à molécula de ácido caurenóico (**1**).

No espectro de massas, **E M-2**, o íon molecular foi observado em  $m/z$  361, o fragmento correspondente à perda de HSCN em  $m/z$  302 e à perda de SCN e COOH em  $m/z$  257.

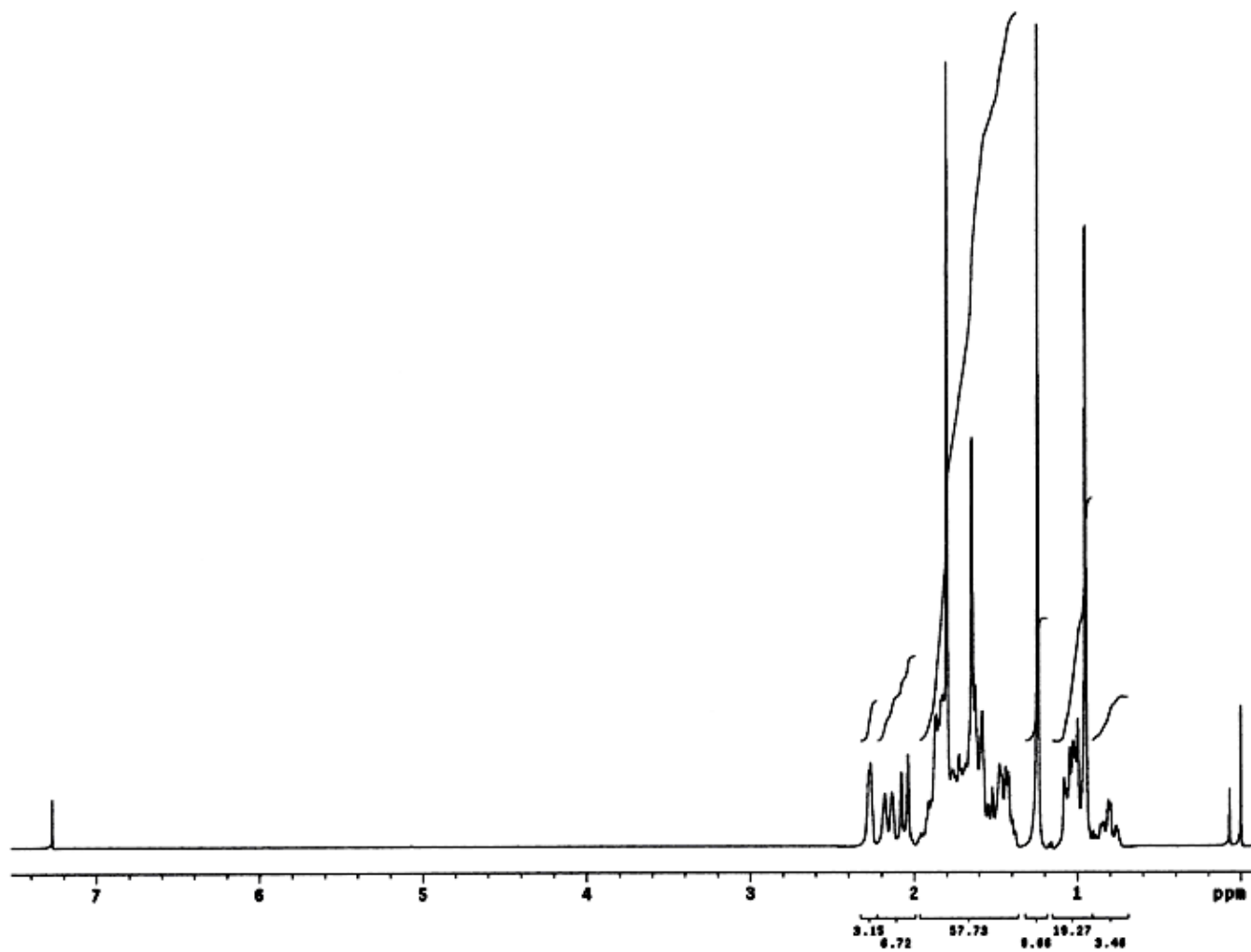
O ponto de fusão do composto **44**, determinado por DSC, foi de  $165^\circ\text{C}$ , **Tabela 20**, sendo também observado degradação do mesmo, após seu processo de fusão, **DSC-3**.

O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **44** foi  $-72,45^\circ$ , **Tabela 21**.

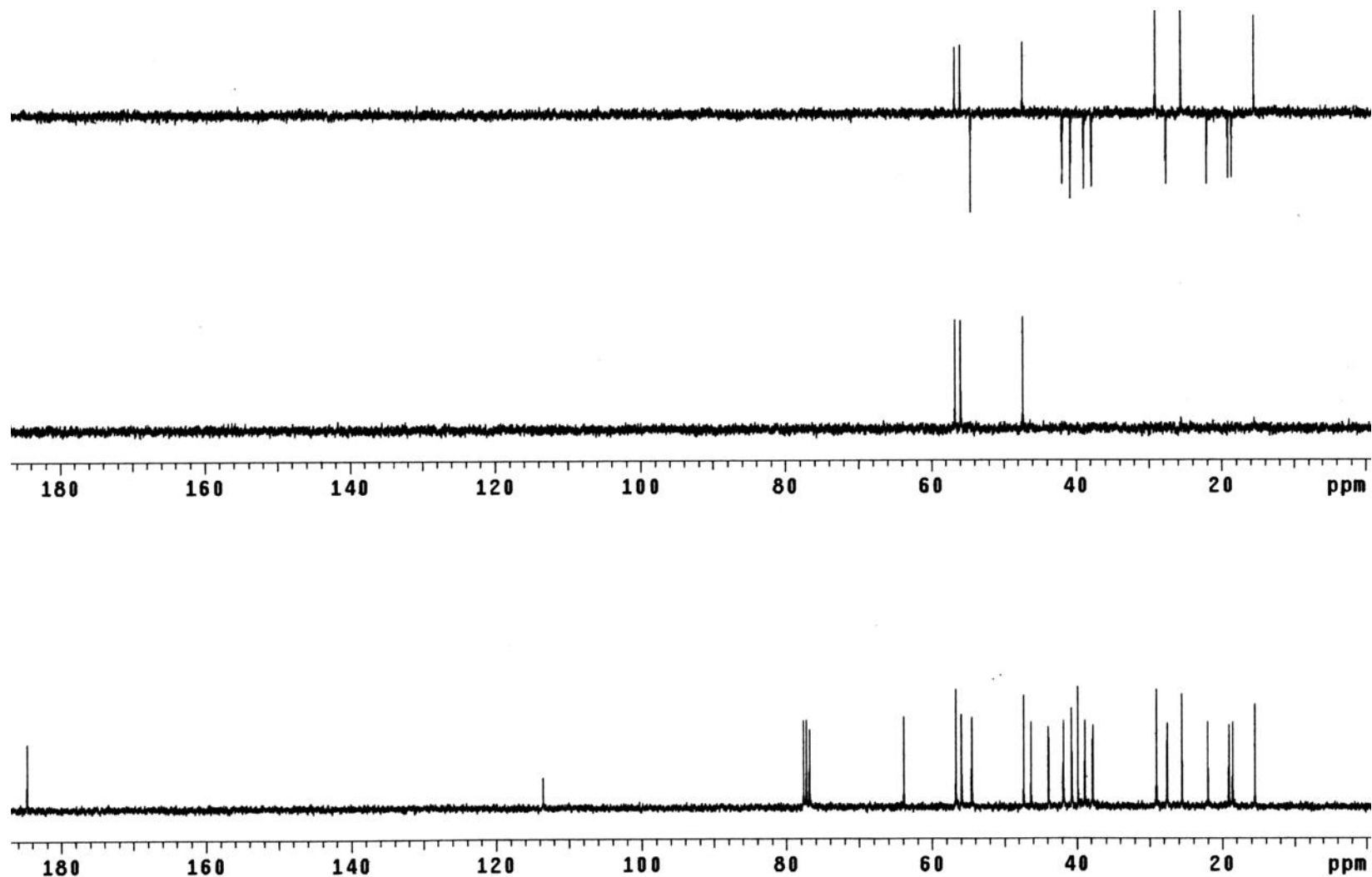
Portanto, os dados descritos acima permitiram a identificação e caracterização do composto sintetizado **44** como sendo o **ácido ent-cauran-16 $\alpha$ -metil-16 $\beta$ -tiociano-19-óico**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{NS}$ .

**Tabela 7.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) para o composto **44**.

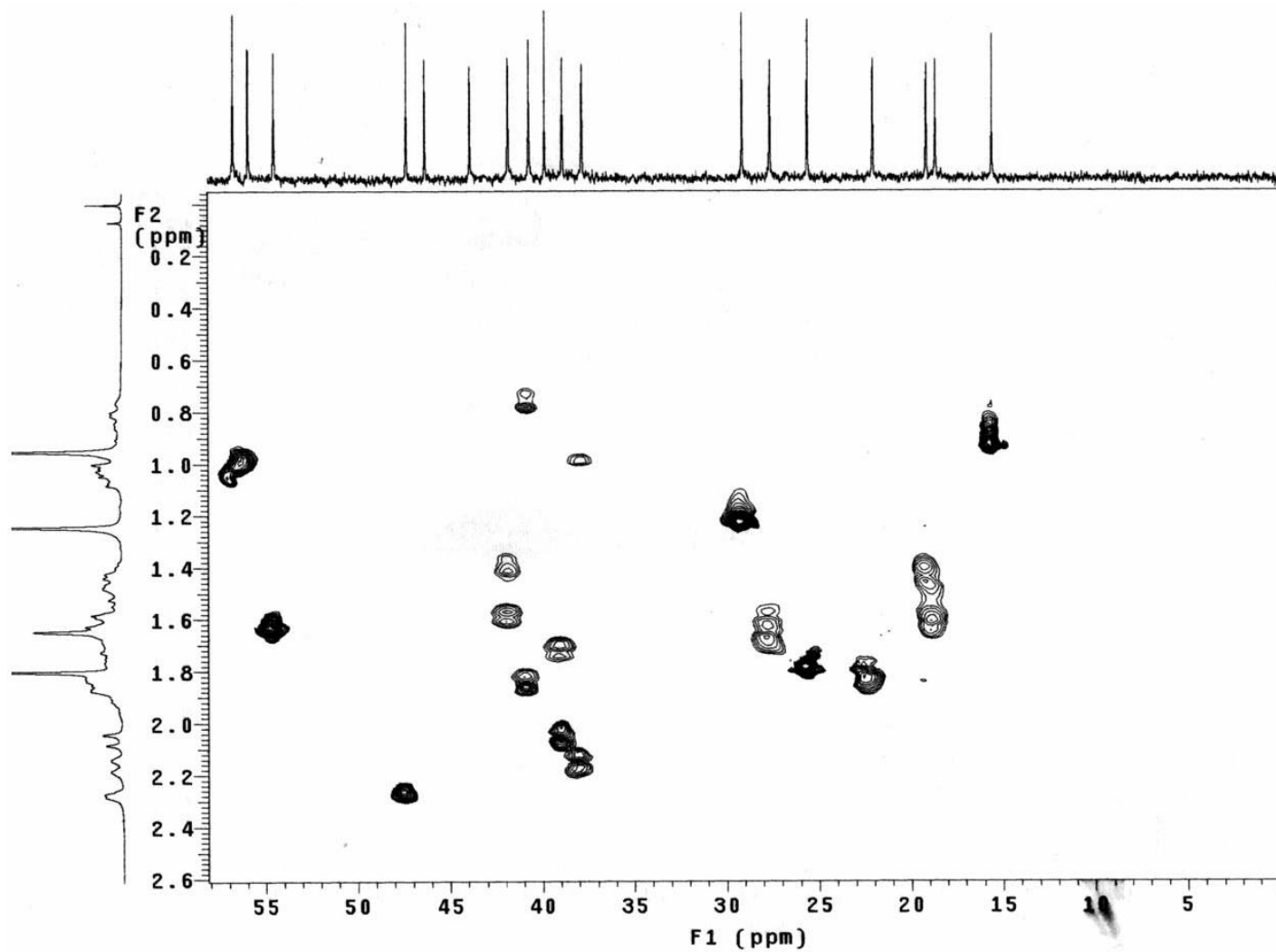
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	40,7 ( $\text{CH}_2$ )	H1a: 0,70 - 0,80 (m)		H1b e H2	H5
			H20		
		H1b: 1,78 - 1,90 (m)		H1a e H2	—
<b>2</b>	19,1 ( $\text{CH}_2$ )	H2: 1,36 - 1,52 (m)	—	H1a, H1b, H3a e H3b	—
<b>3</b>	37,8 ( $\text{CH}_2$ )	H3a: 0,90 - 1,00 (m)		H2 e H3b	H18
			H18		
		H3b: 2,16 (dl, 12,6)		H2 e H3a	—
<b>4</b>	46,3 (C)	—	H18	—	—
<b>5</b>	56,8 (CH)	H5: 1,00 - 1,08 (m)	H18 e H20	H6	H1a
<b>6</b>	22,0 ( $\text{CH}_2$ )	H6: 1,78 - 1,88 (m)	—	H5 e H7b	H20
<b>7</b>	41,8 ( $\text{CH}_2$ )	H7a: 1,34 - 1,47 (m)		H7b	
			—		—
		H7b: 1,54 - 1,64 (m)		H7a e H6	
<b>8</b>	43,9 (C)	—	—	—	—
<b>9</b>	55,9 (CH)	H9: 0,94 - 1,04 (m)	—	—	H15
<b>10</b>	39,8 (C)	—	—	—	—
<b>11</b>	18,6 ( $\text{CH}_2$ )	H11: 1,56 - 1,67 (m)	—	—	H17
<b>12</b>	38,9 ( $\text{CH}_2$ )	H12a: 1,66 - 1,76 (m)		H12b e H13	—
			—		
		H12b: 2,06 (dl, 12,3)		H12a	H20
<b>13</b>	47,3 (CH)	H13: 2,27 (m)	H17	H12a	—
<b>14</b>	27,6 ( $\text{CH}_2$ )	H14: 1,60 - 1,73 (m)	—	—	—
<b>15</b>	54,5 ( $\text{CH}_2$ )	H15: 1,64 (s)	H17	—	H9
<b>16</b>	63,9 (C)	—	H17	—	—
<b>17</b>	25,6 ( $\text{CH}_3$ )	H17: 1,80 (s)	—	—	H11
<b>18</b>	29,1 ( $\text{CH}_3$ )	H18: 1,24 (s)	—	—	H3a
<b>19</b>	184,7 (C)	—	H18	—	—
<b>20</b>	15,5 ( $\text{CH}_3$ )	H20: 0,95 (s)	—	—	H6 e H12b
<b>21</b>	113,5 (C)	—	—	—	—



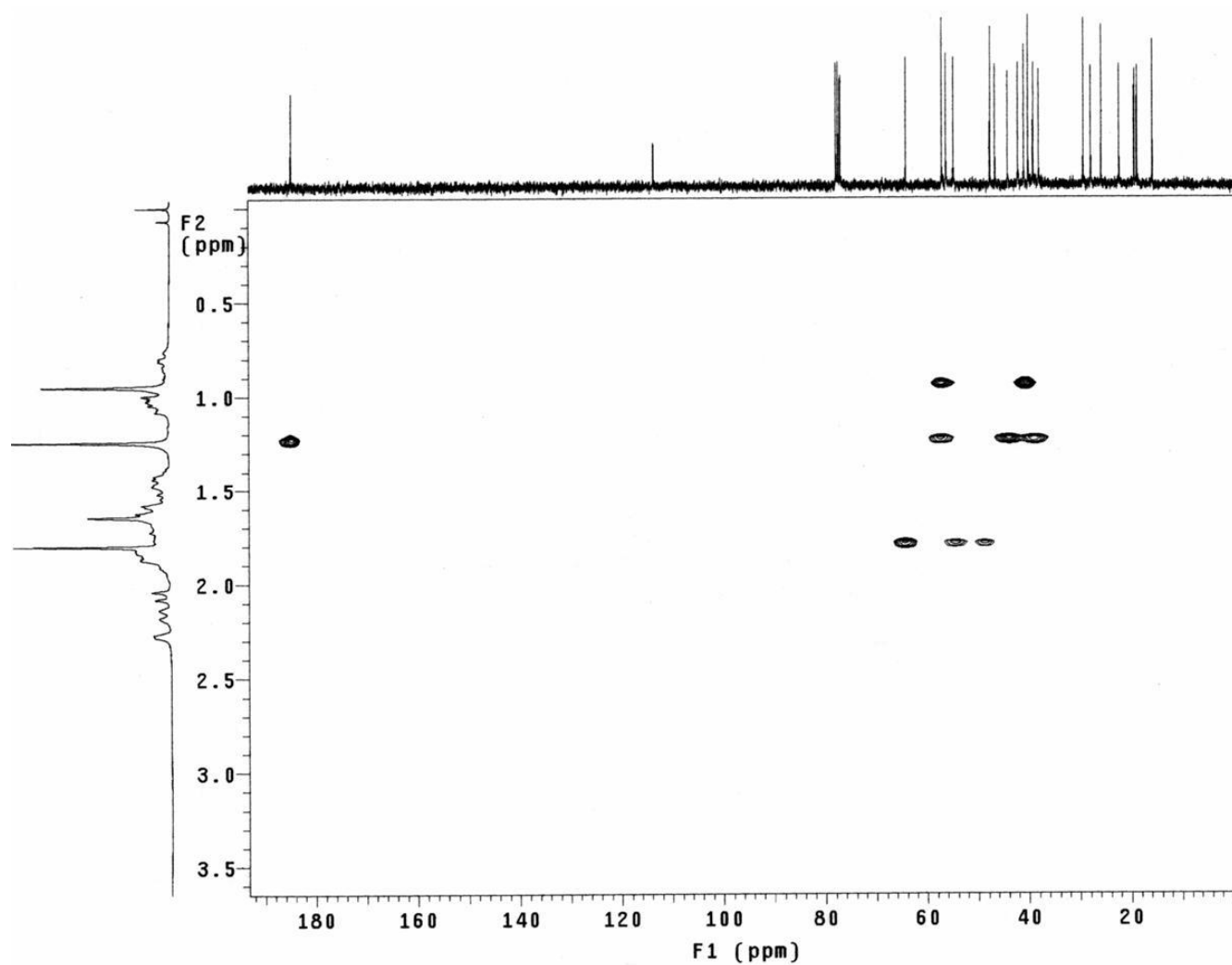
**E R  $^1\text{H}$ -3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **44**.



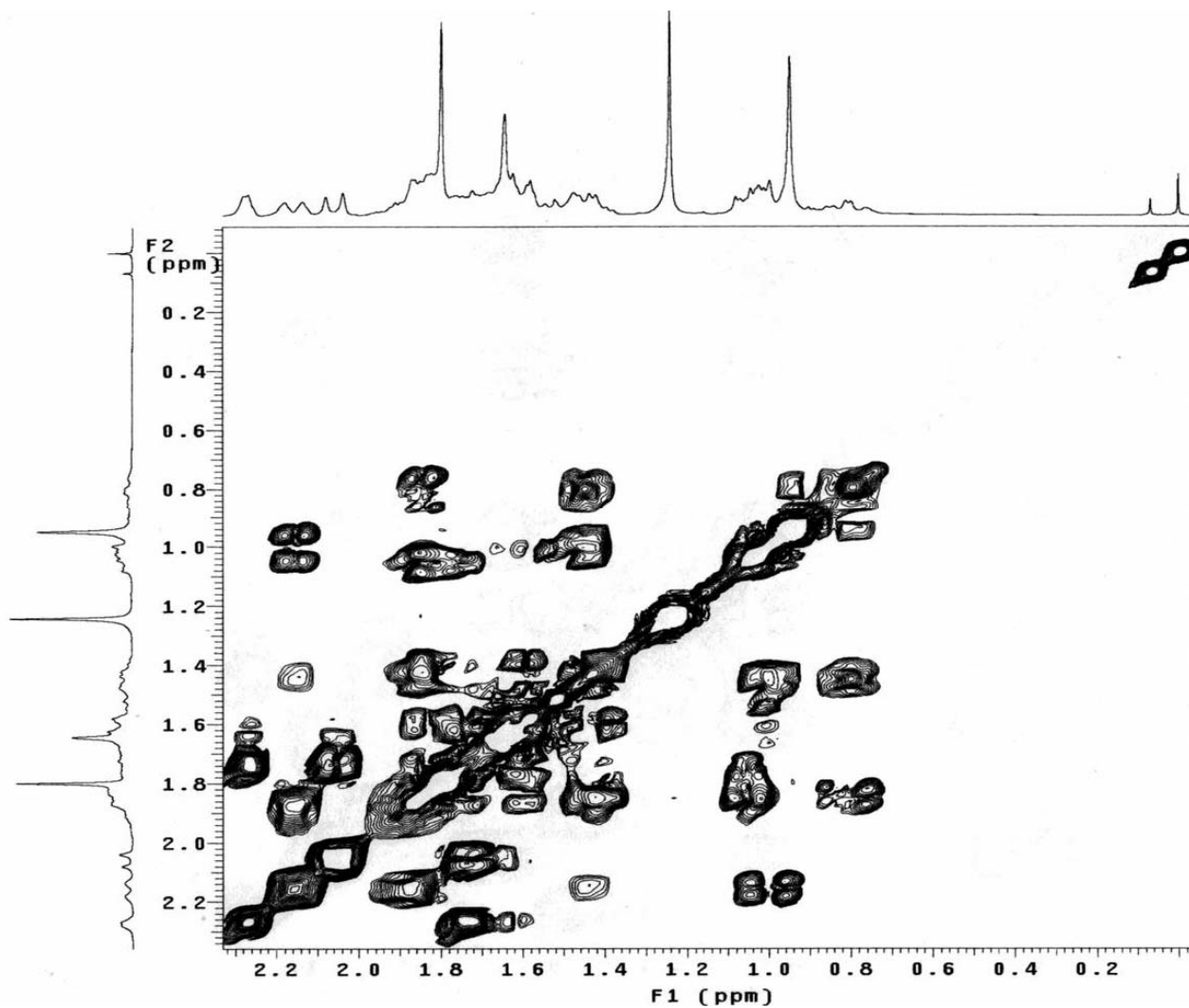
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto 44.



**E R HMQC-3.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **44**.

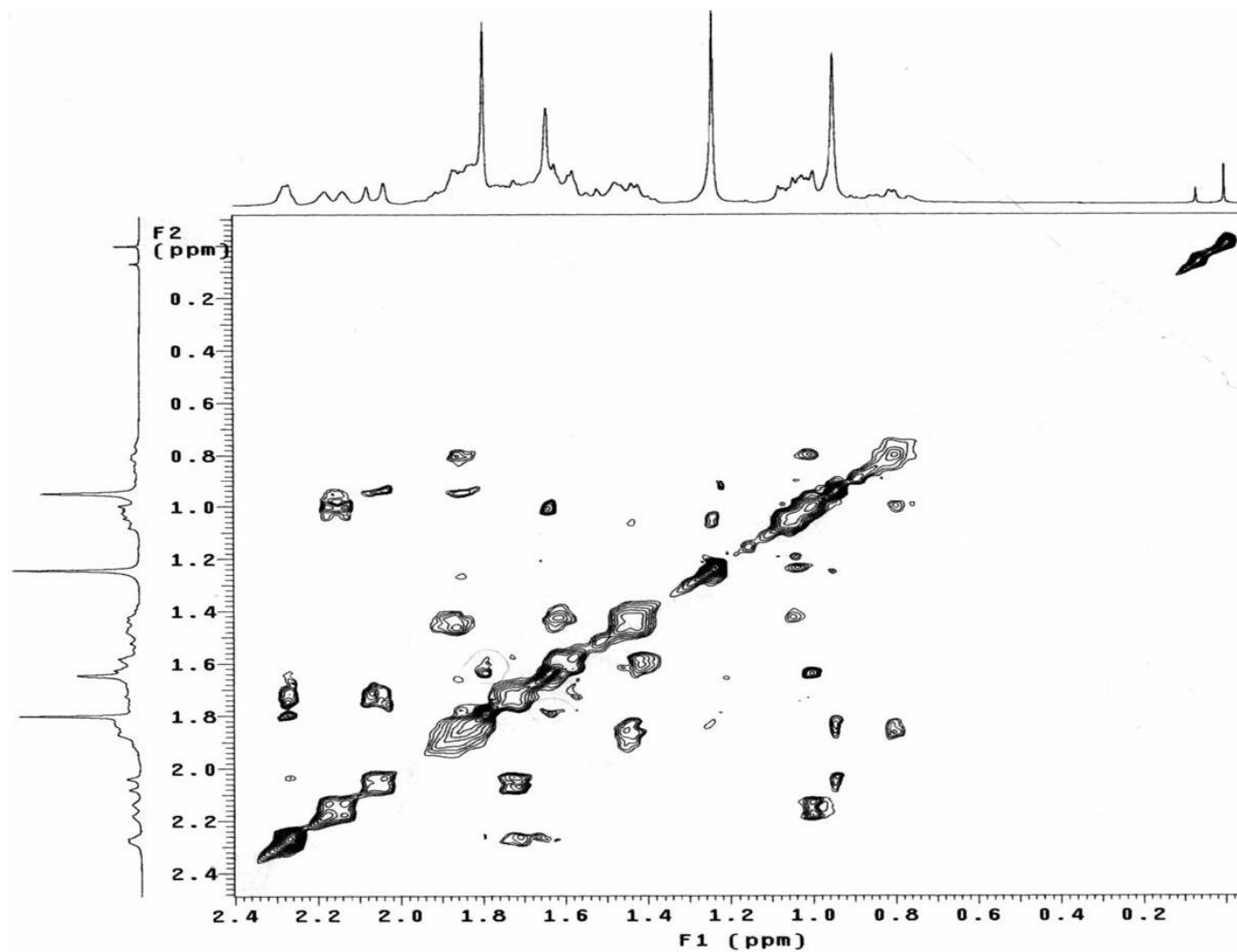


**E R HMBC-3.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ) do composto **44**.

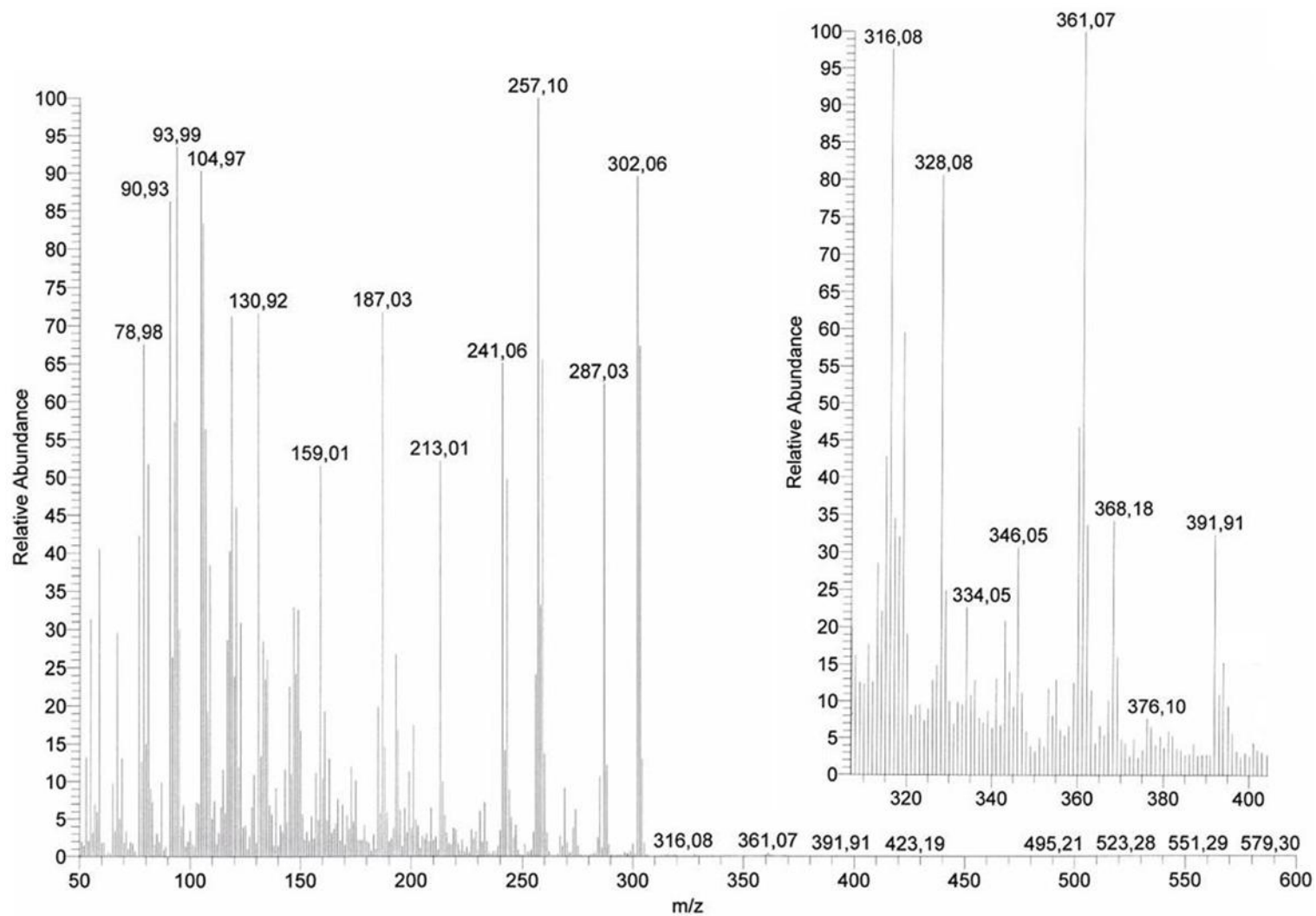


E R COSY-3. Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 44.

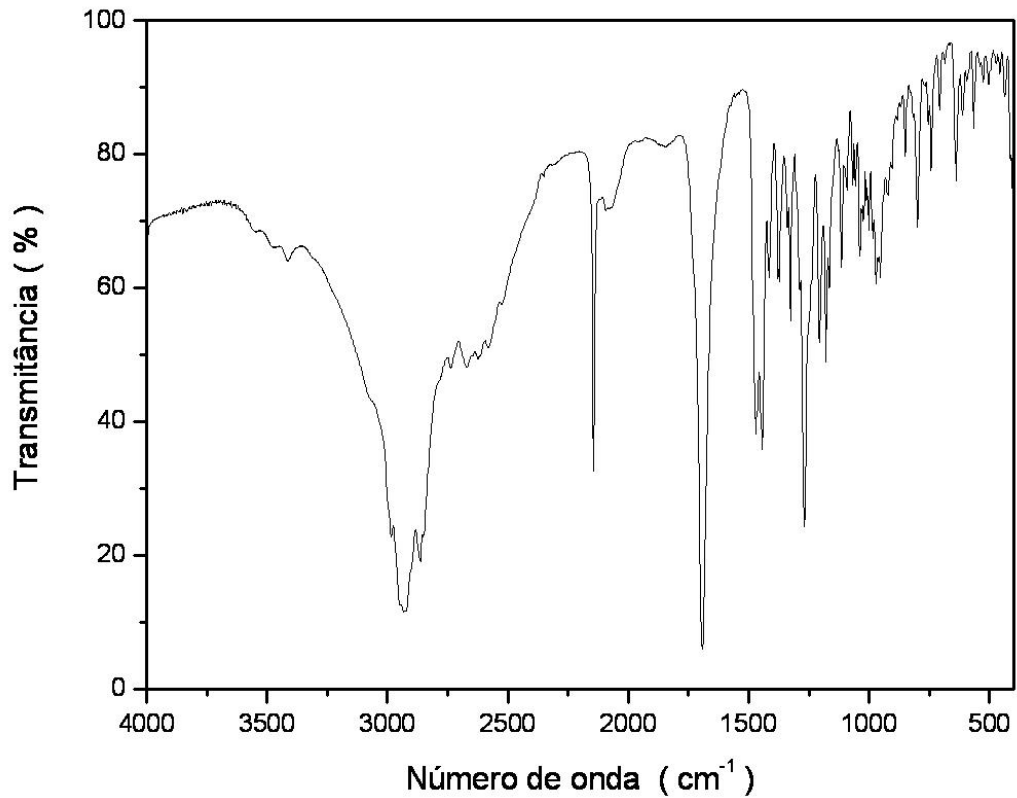




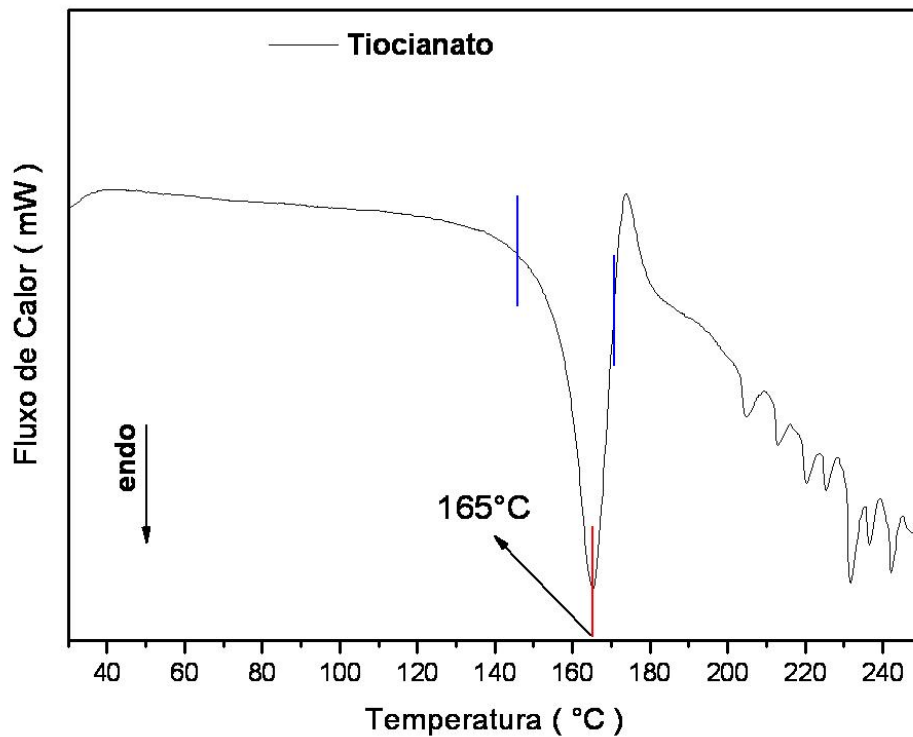
E R NOESY-3. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS) do composto 44.



**E M-2.** Espectro de massas (70 eV, TR = 1,53 - 1,75) do composto **44**.

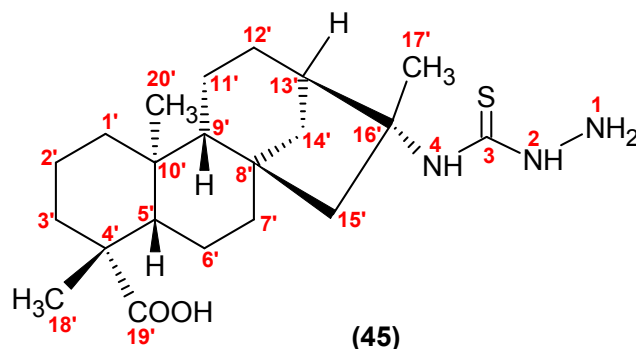


E IV-3. Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 44.



DSC-3. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto 44.

## 5.4. Tiossemicarbazida Derivada do Ácido Caurenóico (45)

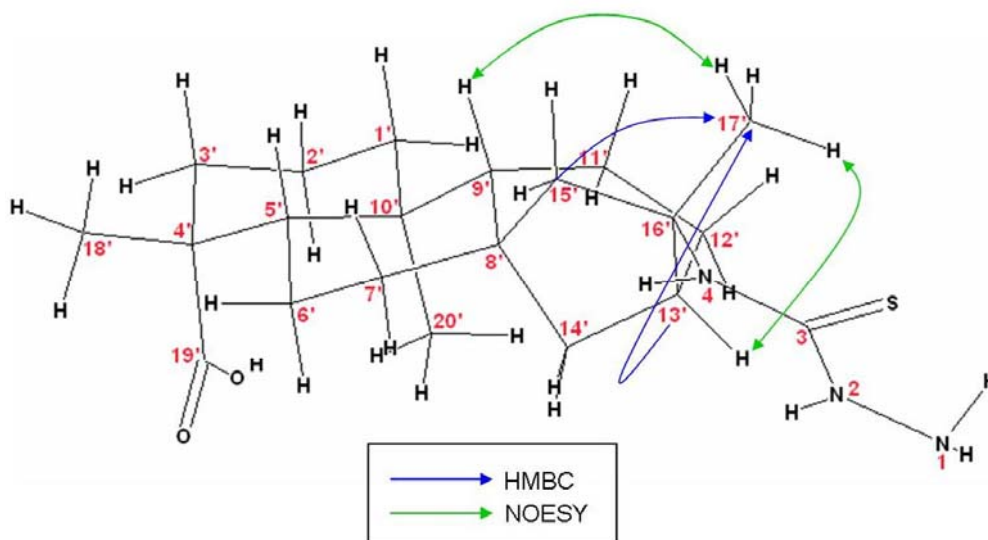


No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , **E R  $^1\text{H}$ -4**, foi possível verificar alterações nos deslocamentos químicos do metila próxima ao grupo modificado de  $\delta_{\text{H}}$  1,52 (H17, s) para  $\delta_{\text{H}}$  1,62 (H17', s) e do hidrogênio cabeça de ponte de  $\delta_{\text{H}}$  2,18 (H13, sl) para  $\delta_{\text{H}}$  2,33 (H13', sl), ambos mais desblindados devido à mudança introduzida. Além disso, foi possível a visualização do sinal característico do grupo  $\text{NH}_2$  em  $\delta_{\text{H}}$  4,48 ( $\text{H}_{\text{N}1}$ , 2H, sl) e dos dois grupos NH em  $\delta_{\text{H}}$  7,45 ( $\text{H}_{\text{N}4}$ , 1H, s) e  $\delta_{\text{H}}$  8,40 ( $\text{H}_{\text{N}2}$ , 1H, sl).

No espectro de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , **E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ -4**, verificou-se que o número de carbonos se manteve constante, assim como suas multiplicidades. As principais mudanças de deslocamento químico foram do carbono em  $\delta_{\text{C}}$  128,6 (C21), típico de isotiocianato, para  $\delta_{\text{C}}$  179,6 (C3), típico de tiocarbonila ligada a nitrogênio, o sinal do carbono ligado a nitrogênio que se deslocou de  $\delta_{\text{C}}$  69,2 (C16) para  $\delta_{\text{C}}$  62,2 (C16') e o do grupo metila antes em  $\delta_{\text{C}}$  23,6 ( $\text{CH}_3$ 17) para  $\delta_{\text{C}}$  21,1 ( $\text{CH}_3$ 17').

Nos mapas de contornos HMQC, HMBC e COSY, **E R HMQC-4**, **E R HMBC-4** e **E R COSY-4**, não foram observadas mudanças significativas na porção terpênica do composto assim como não foram observadas informações discordantes ou significativas comparadas às do isotiocianato (43), **Tabela 8**, evidenciando que a mudança estrutural pretendida ocorreu apenas no grupo funcional terminal, isotiociano.

No mapa de contorno NOESY, **E R NOESY-4**, foi verificado a estereoquímica relativa sobre o C16' por meio da interação espacial de H9 e H13 com H17 que, assim como em 43, possui o grupo metila acima do plano do anel de cinco membros e o grupo tiossemicarbazida abaixo, **Figura 12**.



**Figura 12.** Principais correlações de HMBC e NOESY para o composto **45**.

No espectro na região do infravermelho, **E IV-4**, foram observadas, principalmente, várias bandas alargadas em sobreposição atribuídas às deformações axiais de N-H de amins primárias e secundárias entre 3320-2930  $\text{cm}^{-1}$ , uma banda intensa em 1531  $\text{cm}^{-1}$  de deformação angular de N-H ligado à tiocarbonila e uma banda em 1251  $\text{cm}^{-1}$  da deformação axial de tiocarbonila<sup>94,95,99-104</sup>. Não foi observada a presença da banda de deformação axial de carbonila de ácido carboxílico provavelmente por estar com baixa intensidade.

No espectro de massas, **E M-3**, o íon molecular foi observado em  $m/z$  393 para o composto **45** e o fragmento correspondente à perda de  $\text{NH}_2\text{CSNHNH}_2$  e  $\text{COOH}$  em  $m/z$  257.

Para a determinação do ponto de fusão do composto **45** foi necessário uma análise de TGA, complementar à curva de DSC, **DSC/TGA-4**, em função deste composto ter perdido uma considerável porcentagem de massa até aproximadamente 100°C. A curva de DSC apresentada no **DSC/TGA-4** revelou uma variação da linha base tendo início em aproximadamente 40°C, que com o auxílio da curva de TG, foi associada a um evento de variação de massa, provavelmente devido à saída de água do composto. Desta forma, a faixa do processo de fusão de 117,5 a 167,5°C foi determinada pela sobreposição das curvas de TG e DSC e o ponto de fusão em 131°C, **Tabela 20**, no qual, não houve variação de massa na curva de TG. Também ficou claro pela

complementação das análises de DSC e TGA que o composto **45**, assim como os outros derivados sintetizados, sofre degradação imediatamente após seu processo de fusão.

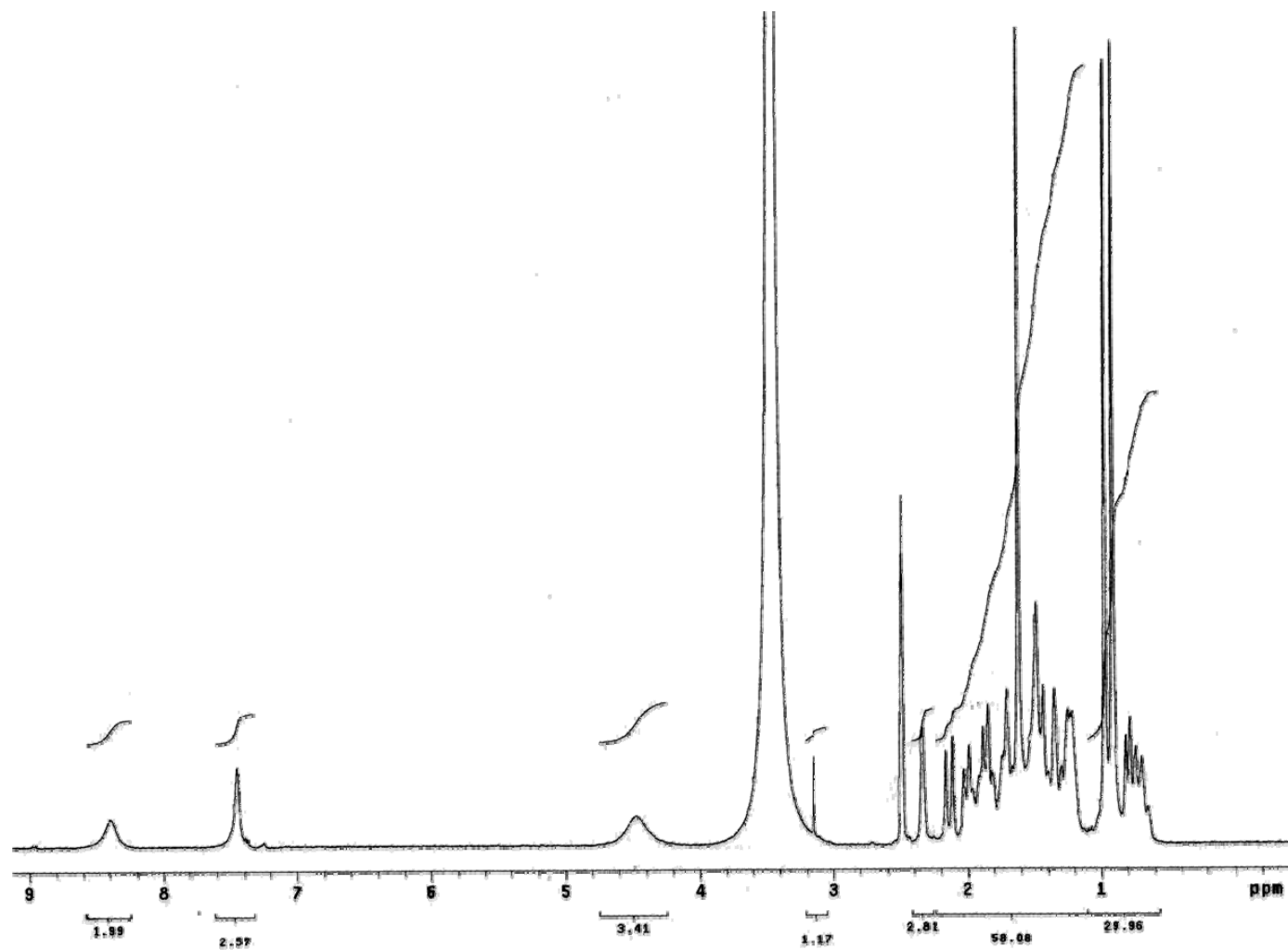
O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **45** foi  $-66,67^\circ$  (DMSO,  $0,024 \text{ g mL}^{-1}$ ),

**Tabela 21.**

Assim, o composto **45** foi identificado e caracterizado como sendo **N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazida**,  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ .

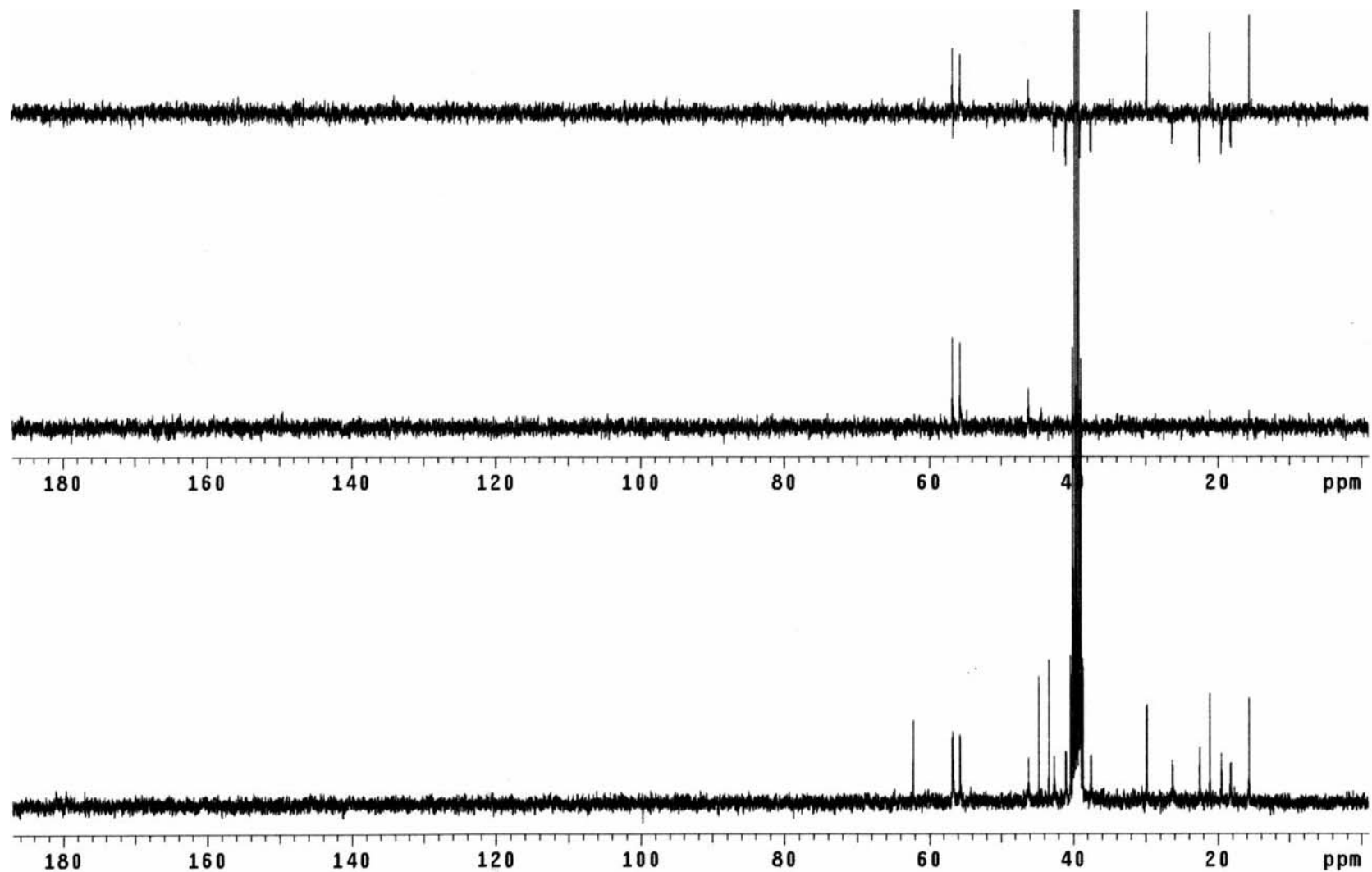
**Tabela 8.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) para o composto **45**.

	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	H <sub>N1</sub> : 4,48 (2H, sl)	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 8,40 (1H, sl)	—	—	—
<b>3</b>	179,6 (C)	—	—	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,45 (1H, s)	—	—	—
<b>1'</b>	41,0 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,62 - 0,74 (m)	—	H2'	—
		H1b': 1,62 - 1,76 (m)	—	—	—
<b>2'</b>	19,5 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,13 - 1,28 (m)	—	H1a' e H3b'	—
<b>3'</b>	37,5 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,68 - 0,80 (m)	—	H3b'	—
		H3b': 2,01 (dl, 12,0)	H18'	H2' e H3a'	—
<b>4'</b>	44,7 (C)	—	—	—	—
<b>5'</b>	56,8 (CH)	H5': 0,74 - 0,86 (m)	H18'	H6a'	—
<b>6'</b>	22,5 (CH <sub>2</sub> )	H6a': 1,60 - 1,74 (m)	—	H5' e H7'	—
		H6b': 1,74 - 1,86 (m)	—	—	—
<b>7'</b>	42,6 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,22 - 1,40 (m)	H15b'	H6a'	H15b'
<b>8'</b>	43,3 (C)	—	—	—	—
<b>9'</b>	55,7 (CH)	H9': 0,86 - 0,94 (m)	H11', H15b' e H20'	H11'	H17'
<b>10'</b>	39,8 (C)	—	H20'	—	—
<b>11'</b>	18,2 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,40 - 1,54 (m)	—	H9'	—
<b>12'</b>	39,1 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,14 - 1,26 (m)	—	H13'	—
		H12b': 1,78 - 1,90 (m)	—	—	—
<b>13'</b>	46,2 (CH)	H13': 2,33 (sl)	H17'	H12a' e H17'	H17'
<b>14'</b>	26,3 (CH <sub>2</sub> )	H14a': 1,38 - 1,52 (m)	—	—	—
		H14b': 1,52 - 1,63 (m)	—	—	—
<b>15'</b>	56,7 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,40 - 1,52 (m)	—	H15b'	—
		H15b': 2,14 (dl, 14,7)	H17'	H15a'	H7'
<b>16'</b>	62,2 (C)	—	H15b' e H17'	—	—
<b>17'</b>	21,1 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,62 (s)	H15a'	H13'	H9' e H13'
<b>18'</b>	29,8 (CH <sub>3</sub> )	H18': 0,98 (s)	H3a' e H5'	—	—
<b>19'</b>	181,0 (C)	—	H18'	—	—
<b>20'</b>	15,7 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,92 (s)	H1a'	—	—

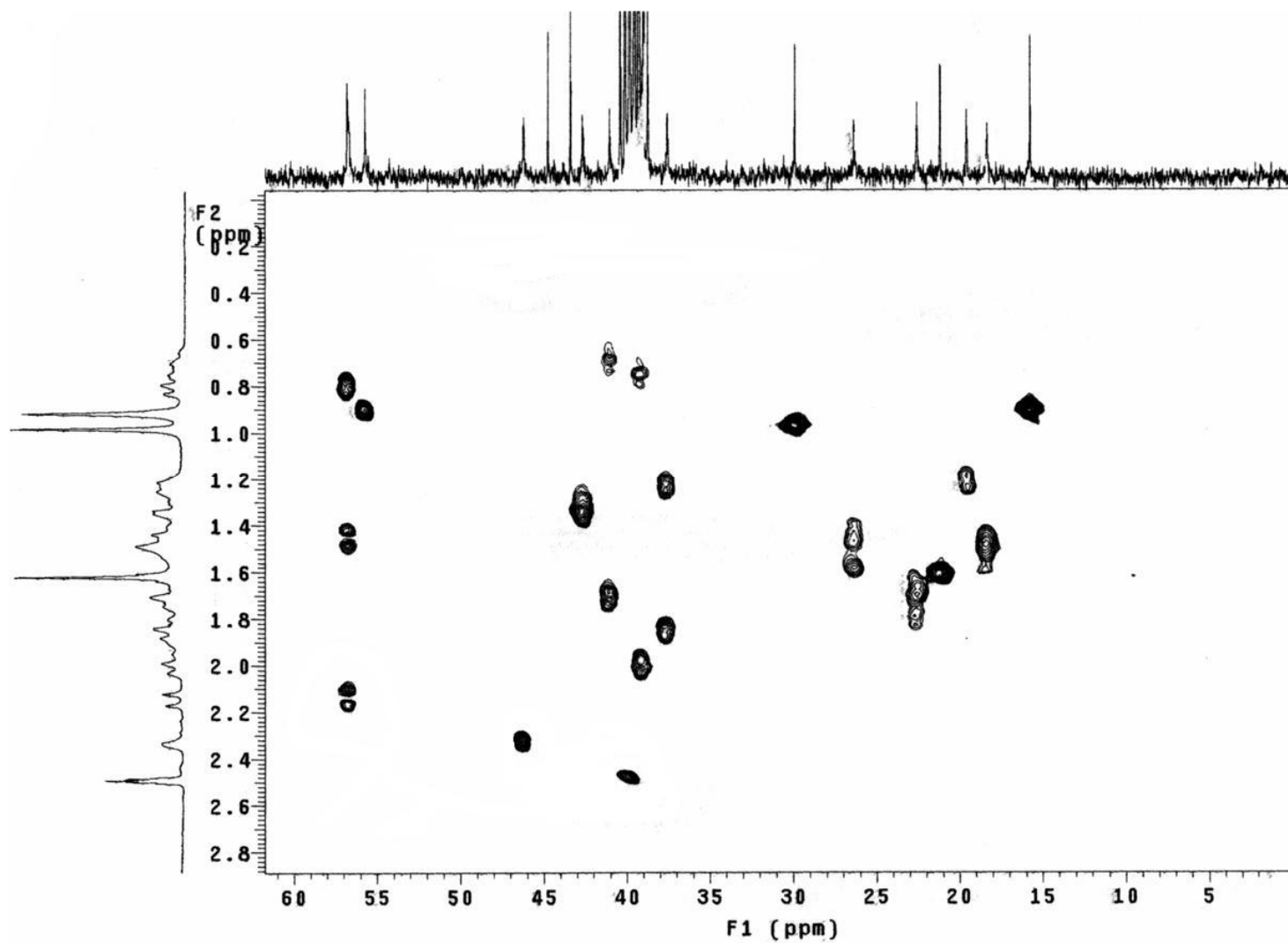


**E R  $^1\text{H}$ -4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **45**.

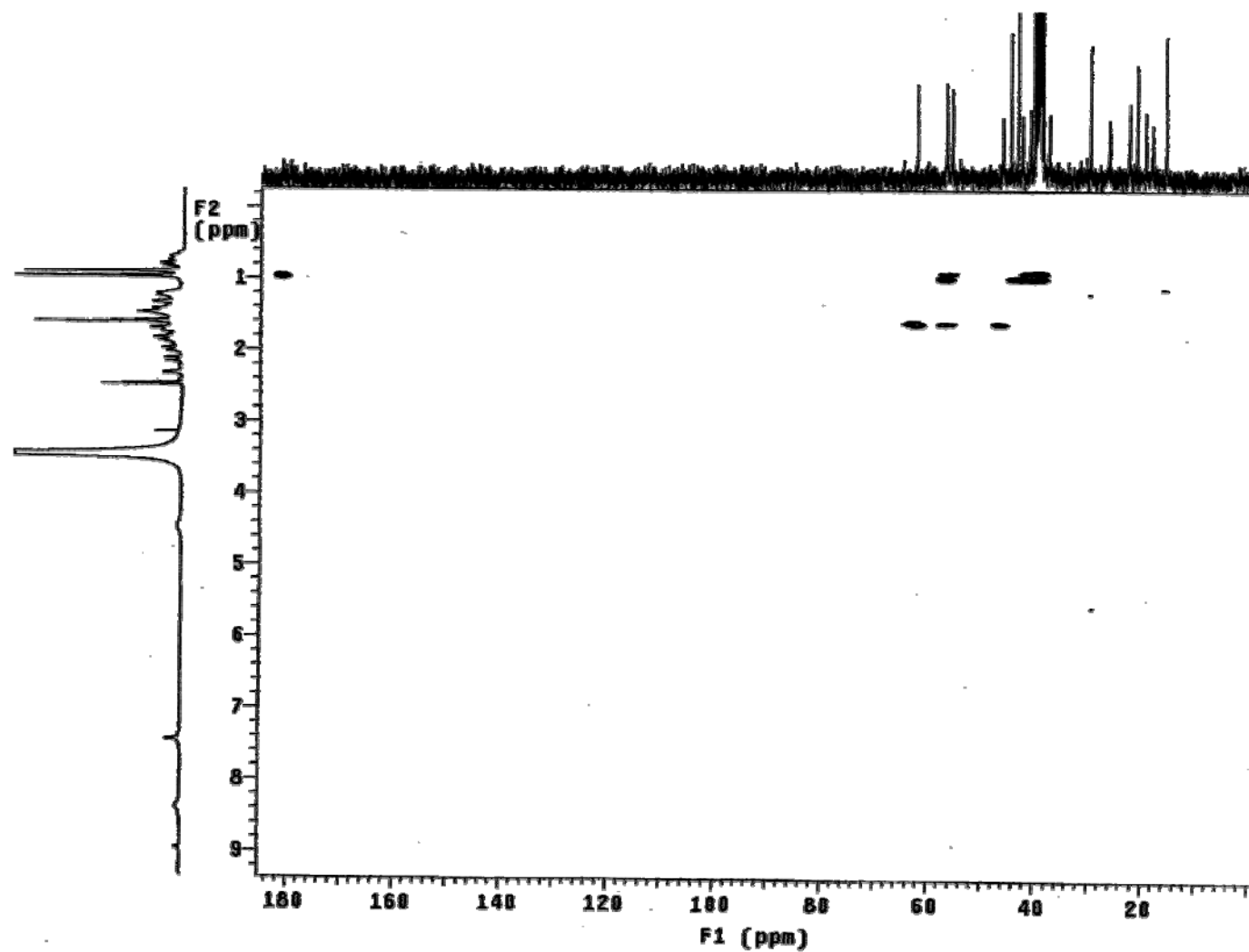




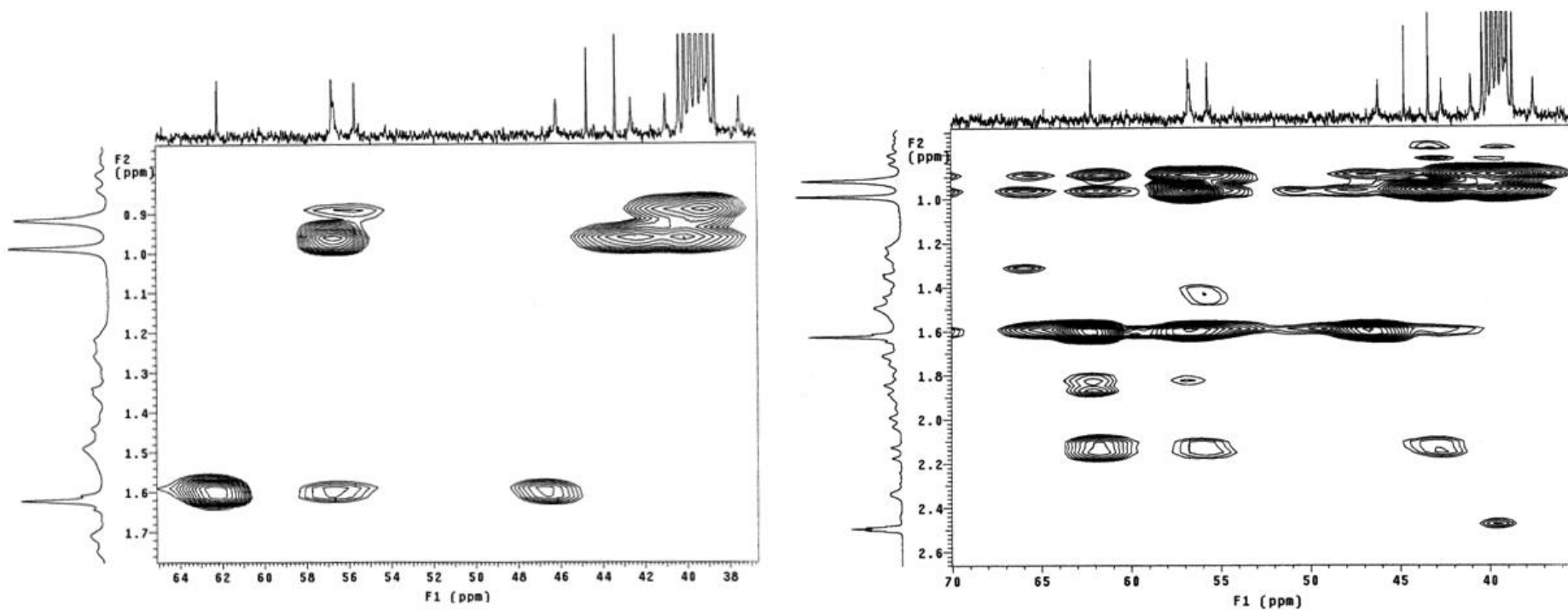
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-4. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 45.



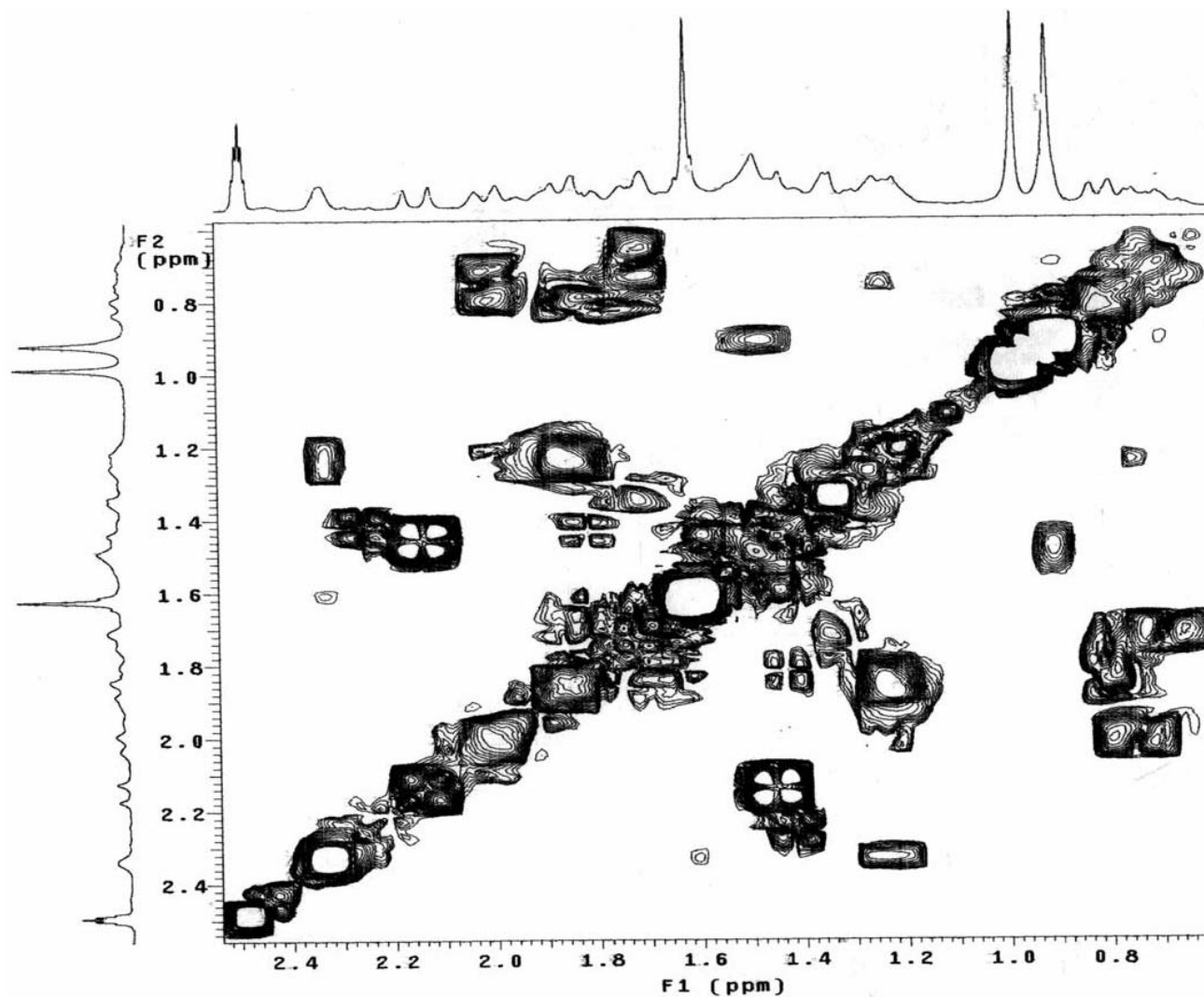
**E R HMQC-4.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **45**.



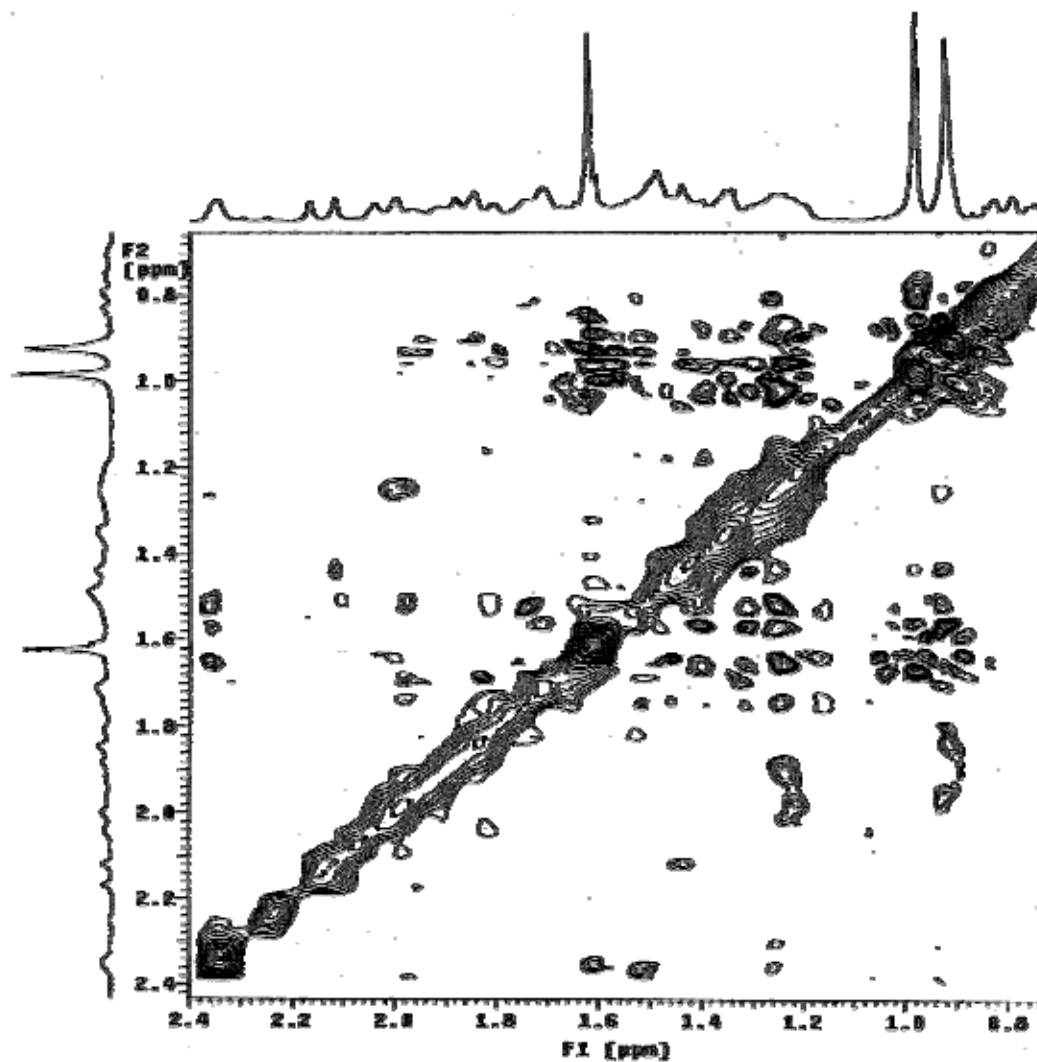
E R HMBC-4. Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 45.



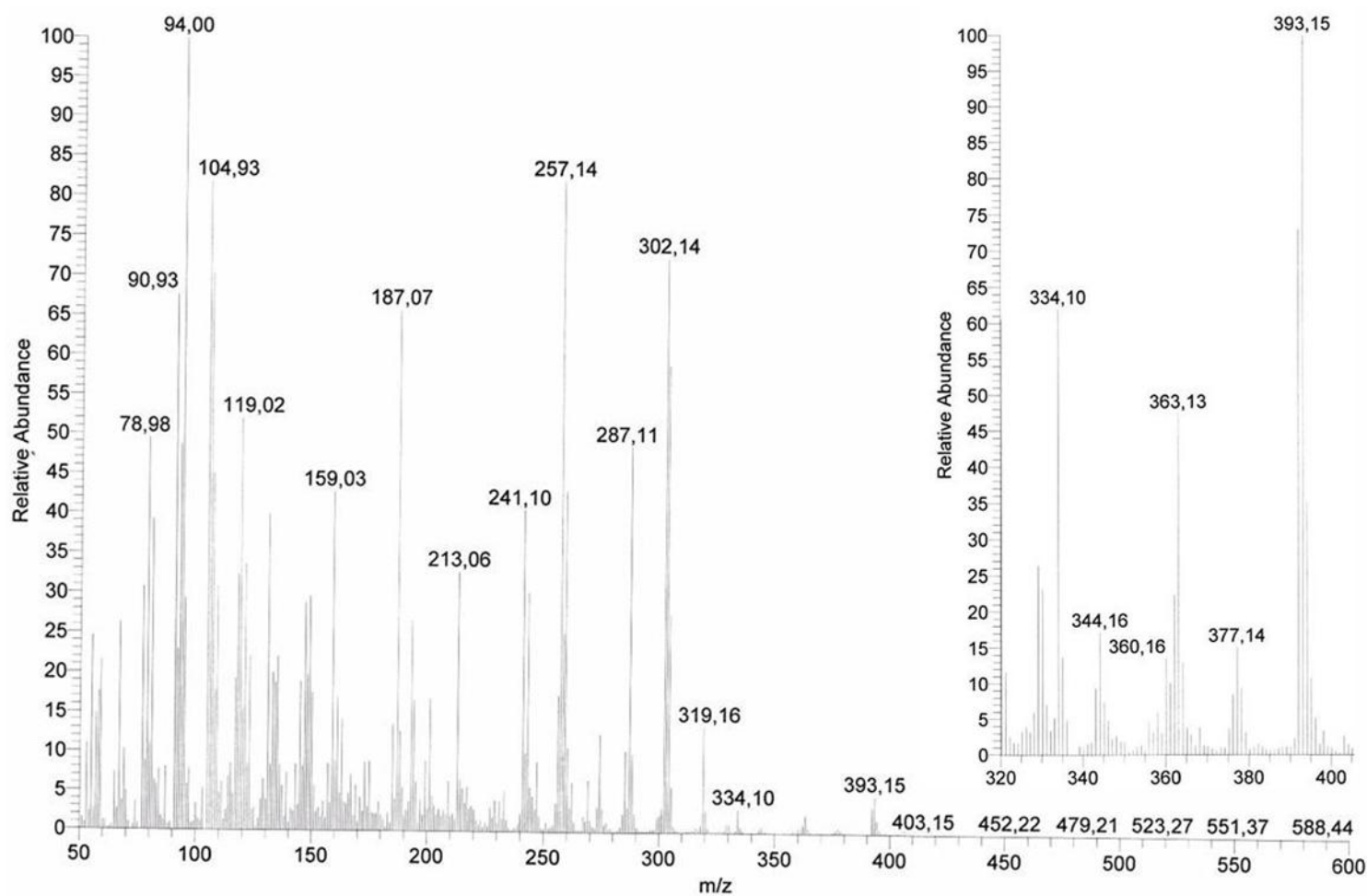
**E R HMBC-4 - Expansão.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **45**.



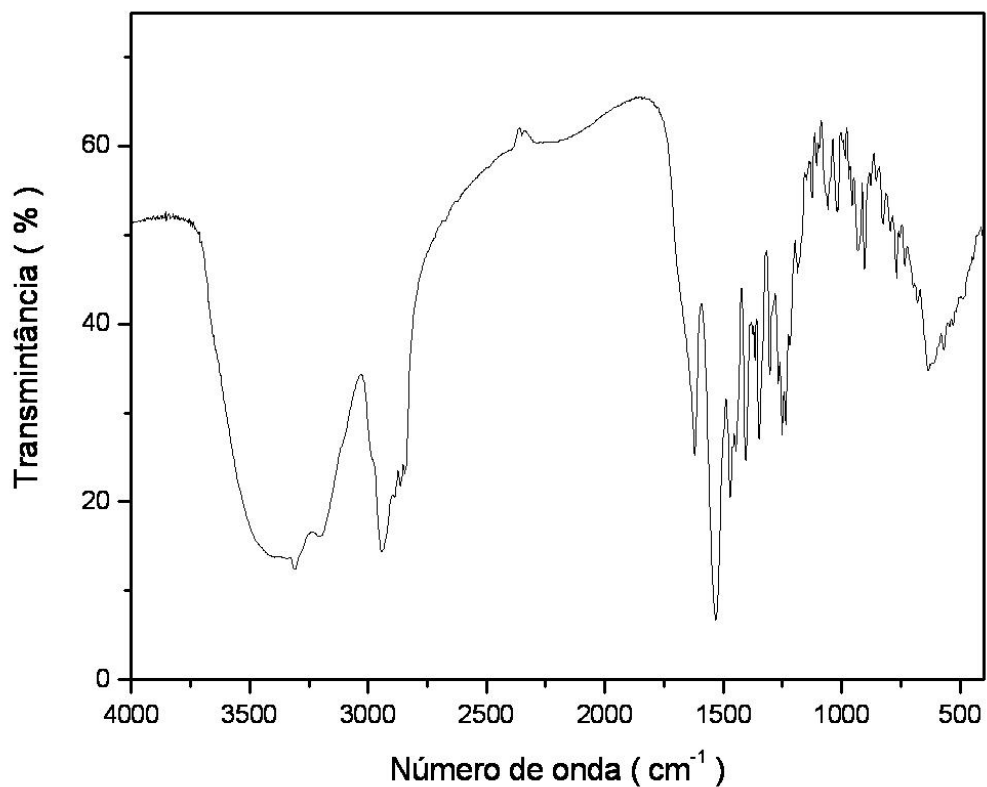
E R COSY-4. Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 45.



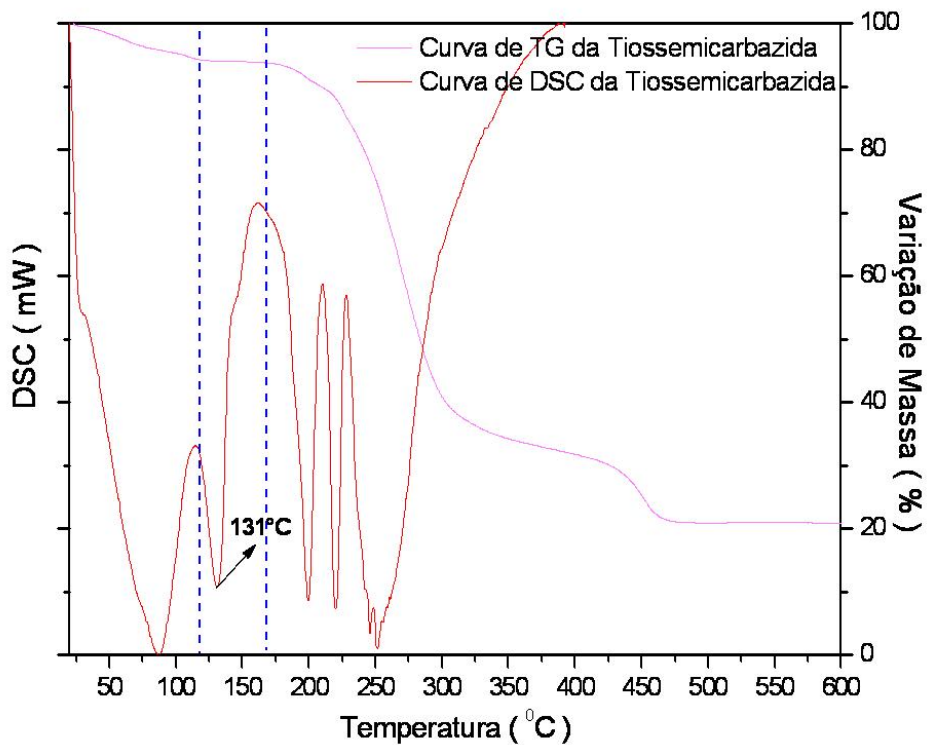
E R NOESY-4. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 45.



**E M-3.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,25) do composto **45**.



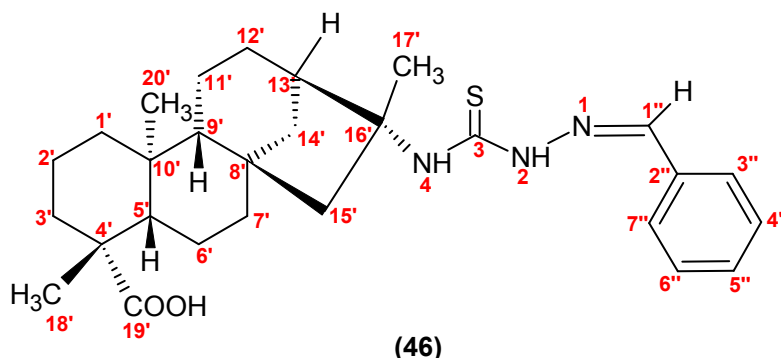
E IV-4. Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto 45.



DSC/TGA-4. Curvas de DSC e TGA ( $10\text{ }^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ ,  $50\text{ mLmin}^{-1}\text{ N}_2$ ) do composto 45.



### 5.5. Benzaldeído-tiossemicarbazona Derivada do Ácido Caurenóico (46)



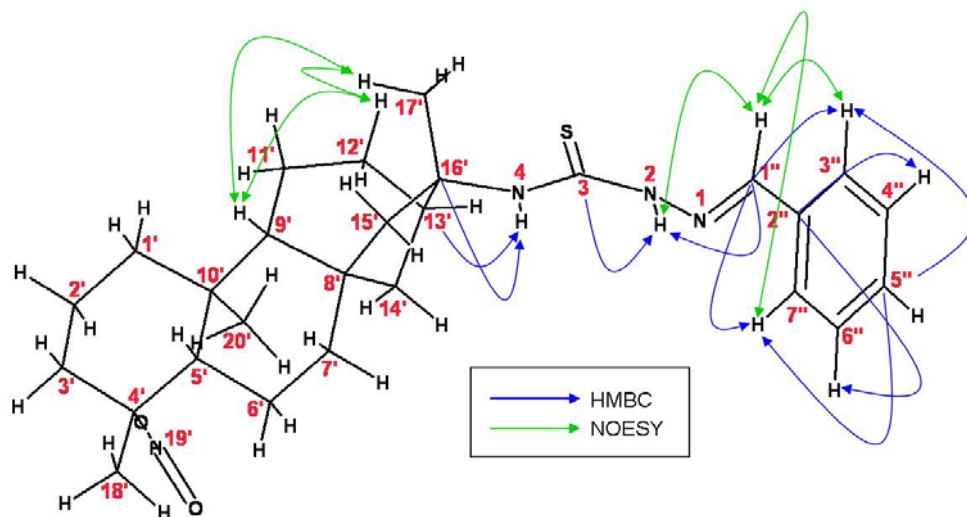
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , **E R  $^1\text{H}$ -5**, observaram-se sinais do grupo metila próximo ao grupo modificado que foi deslocado de  $\delta_{\text{H}}$  1,62 (H17', s) para  $\delta_{\text{H}}$  1,69 (H17', s), indicando uma pequena desblindagem dos hidrogênios com relação aos da tiossemicarbazida, e do grupo tiossemicarbazona como os de NH, um ligado à porção terpênica em  $\delta_{\text{H}}$  7,51 (HN<sub>4</sub>, s) e outro à porção imínica em  $\delta_{\text{H}}$  11,38 (HN<sub>2</sub>, s) e o do hidrogênio imínico em  $\delta_{\text{H}}$  8,05 (H1'', s). Os sinais dos hidrogênios do sistema aromático são observados em  $\delta_{\text{H}}$  7,64 (H3''/H7'', m),  $\delta_{\text{H}}$  7,34 - 7,48 (H4''/H5''/H6'', m) e em  $\delta_{\text{H}}$  7,34 - 7,48 (H5'', m). Também foi verificado o sinal do hidrogênio do grupo carboxila em  $\delta_{\text{H}}$  11,95 (H19', sl).

No espectro de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , **E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ -5**, verificou-se a existência de 28 sinais de carbonos, sendo 7 C, 9 CH, 9 CH<sub>2</sub> e 3 CH<sub>3</sub>, destacando-se a mudança do sinal de carbono da tiocarbonila de  $\delta_{\text{C}}$  179,6 (C3) para  $\delta_{\text{C}}$  175,1 (C3). Verificou-se também a incorporação do sinal de carbono imínico em  $\delta_{\text{C}}$  141,4 (CH1'') e dos sinais dos carbonos do grupo fenil em  $\delta_{\text{C}}$  134,0 (C2''),  $\delta_{\text{C}}$  127,0 (CH3''/CH7''),  $\delta_{\text{C}}$  128,9 (CH4''/CH6'') e  $\delta_{\text{C}}$  129,9 (CH5''), além do sinal do carbono da carbonila em  $\delta_{\text{C}}$  178,6 (C19').

Nos mapas de contorno HMQC e HMBC, **E R HMQC-5** e **E R HMBC-5**, foram observadas as correlações dos carbonos C13' e C16', da porção terpênica, com HN<sub>4</sub>, dos carbonos da tiocarbonila (C3) e imínico (C1'') com HN<sub>2</sub>, dos carbonos C1'' com H3''/H7'', C2'' com H4''/H5''/H6'' e C5'' com H3''/H7''.

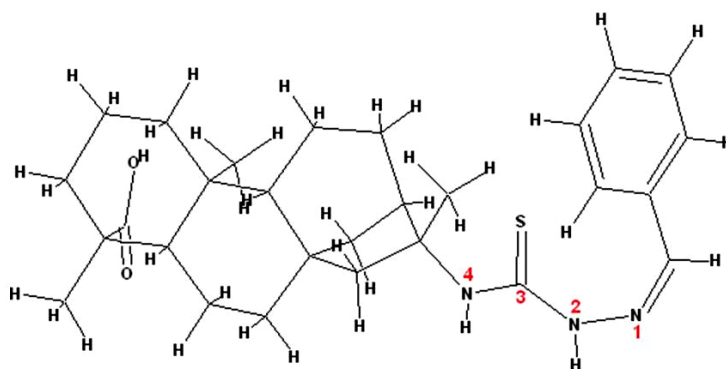
No mapa de contorno COSY, **E R COSY-5**, foram observadas as correlações dos hidrogênios do grupo fenil H3''/H7'' com H4''/H5''/H6'' e H4''/H5''/H6'' com H3''/H7''. No mapa de contornos NOESY, **E R NOESY-5**, foi

verificada a interação espacial de H9', H12a' e H13' com H17', confirmando que o grupo metila (17') está acima do plano do anel de cinco membros e o grupo tiossemicarbazona abaixo. Além disso, foi verificada a interação de H1'' com H3''/H7'' e H<sub>N2</sub> com H1'', definindo a estereoquímica *E* sobre a ligação imínica, **Figura 13**.



**Figura 13.** Principais correlações de HMBC e NOESY do composto **46**.

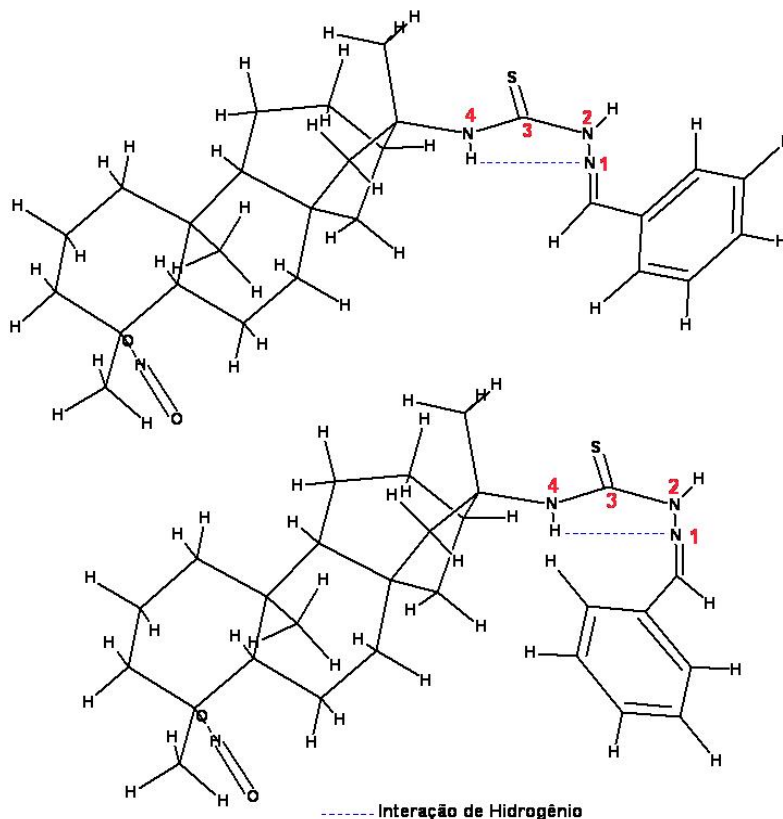
A formação do produto **46** exclusivamente com configuração *E* é explicada por meio do impedimento estérico que a porção terpênica ligada ao N4 introduziria ao grupo tiossemicarbazona se o hidrogênio imínico e o grupo fenil estivessem distribuídos espacialmente com configuração *Z*, **Figura 14**.



**Figura 14.** Isômero com configuração *Z* do composto **46**.

Ainda de acordo com as informações contidas no mapa de contornos NOESY, **E R NOESY-5**, conclui-se que a porção tiossemicarbazona do composto **46** apresenta arranjo espacial onde o átomo de nitrogênio N1 se

posiciona na forma *sin* em relação ao átomo de enxofre da tiocarbonila, **Figura 15**. A ausência de formação de isômero com conformação *anti* pode ser explicada pelo desfavorecimento causado por fatores estéricos e eletrônicos entre os grupos substituintes de N1 e N4.



**Figura 15.** Isômeros do composto **46** com arranjo estrutural *anti* entre a tiocarbonila e N1 com configuração *Z* (acima) e *E* (abaixo).

Portanto, a reação de adição do aldeído à tiossemicarbazida **45** é estereoespecífica, uma vez que apenas um estereoisômero foi formado na reação.

No espectro na região do infravermelho, **E IV-5**, foi verificado, principalmente, a existência de várias bandas alargadas em sobreposição entre 3500 e 2840  $\text{cm}^{-1}$  provenientes das deformações axiais de O-H de ácido carboxílico e de N-H de aminas secundárias, de uma banda intensa em 1694  $\text{cm}^{-1}$  de deformação axial de carbonila de ácido carboxílico; bandas em sobreposição entre 1610 e 1480  $\text{cm}^{-1}$  provenientes das deformações axiais das insaturações do sistema aromático e de C=N; banda alargada entre 1250 e 1220  $\text{cm}^{-1}$  de deformação axial de tiocarbonila; duas bandas intensas em 755 e

691  $\text{cm}^{-1}$  de deformação angular fora do plano de sistema aromático monossubstituído<sup>94,95,104,105</sup>.

No espectro de massas, **E M-4**, o íon molecular foi observado em  $m/z$  481 para o composto **46**, o fragmento correspondente à perda de  $\text{NH}_2\text{CSNHNCH}_2$  em  $m/z$  302 e à perda de  $\text{NH}_2\text{CSNHNCH}_2$  e  $\text{COOH}$  em  $m/z$  257.

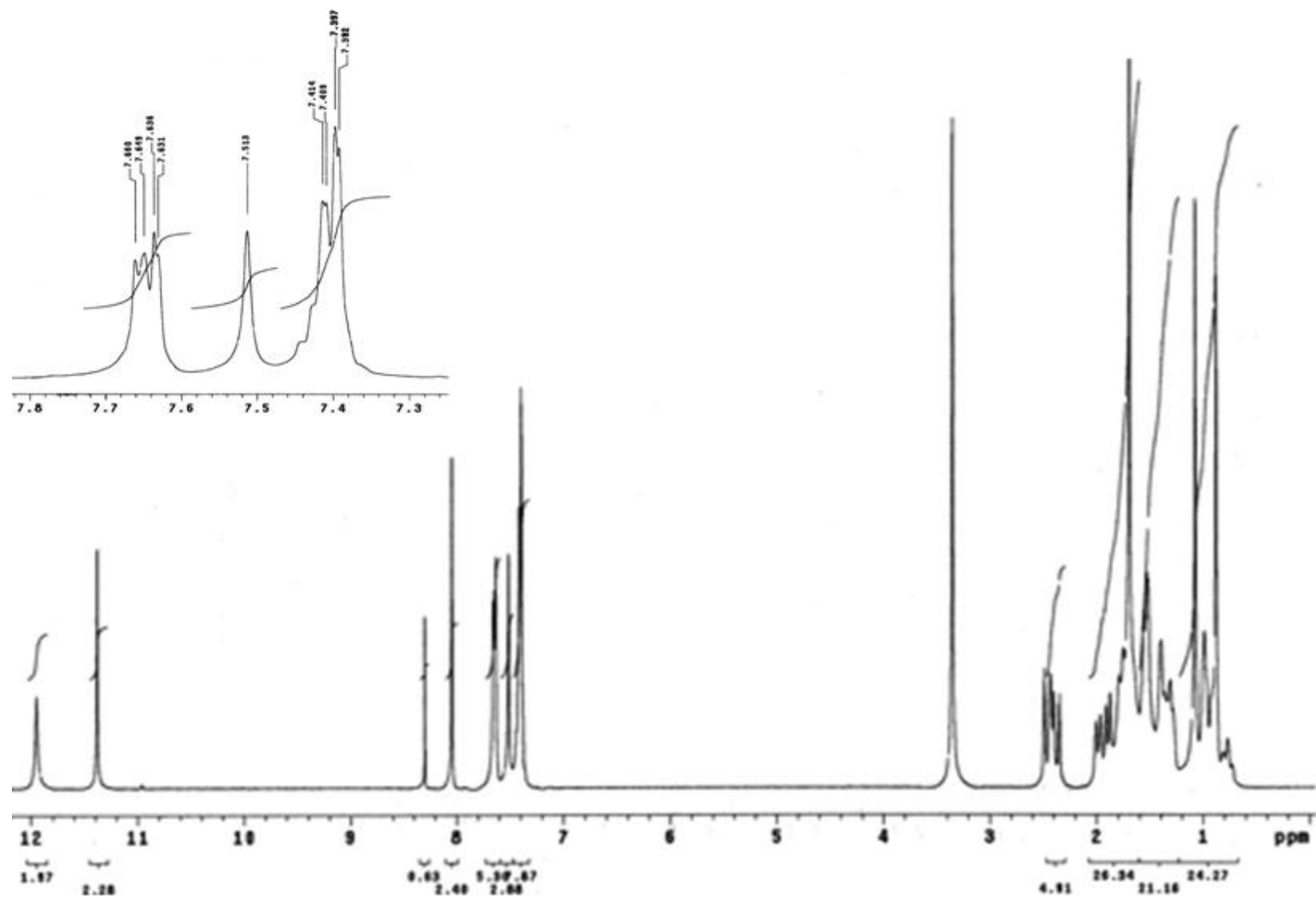
O ponto de fusão do composto **46**, determinada por DSC, **Tabela 20**, foi de 202 °C onde também foi observado degradação imediatamente após o processo de fusão, **DSC-5**.

O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **46** foi de  $-15,38^\circ$  ( $\text{DMSO}$ ,  $0,026 \text{ gmL}^{-1}$ ), **Tabela 21**.

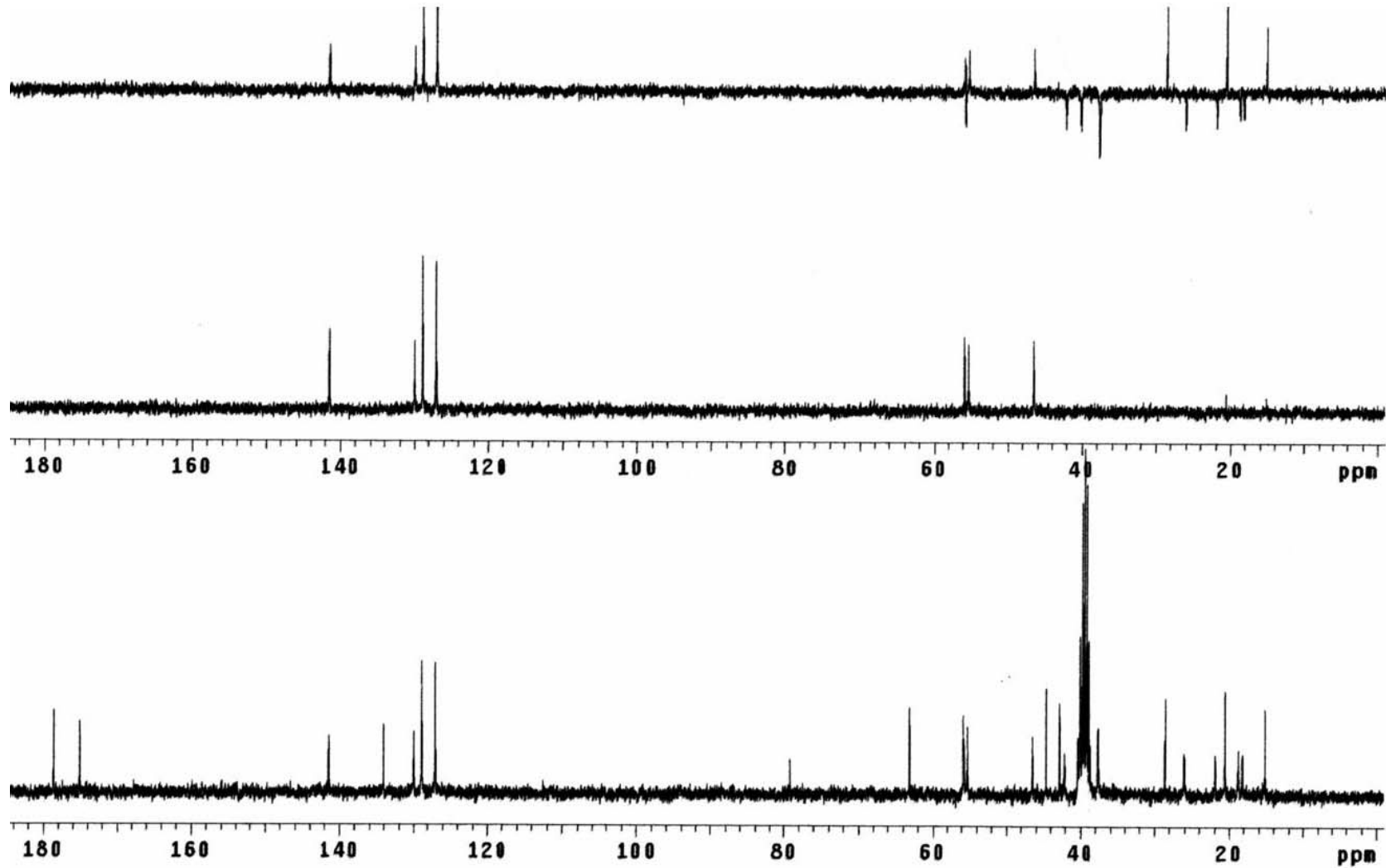
Assim, de acordo com os dados descritos, o composto **46** foi identificado e caracterizado como sendo o **N1-(E)-fenil-N4-[ácido ent-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona**,  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$ .

**Tabela 9.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) para o composto **46**.

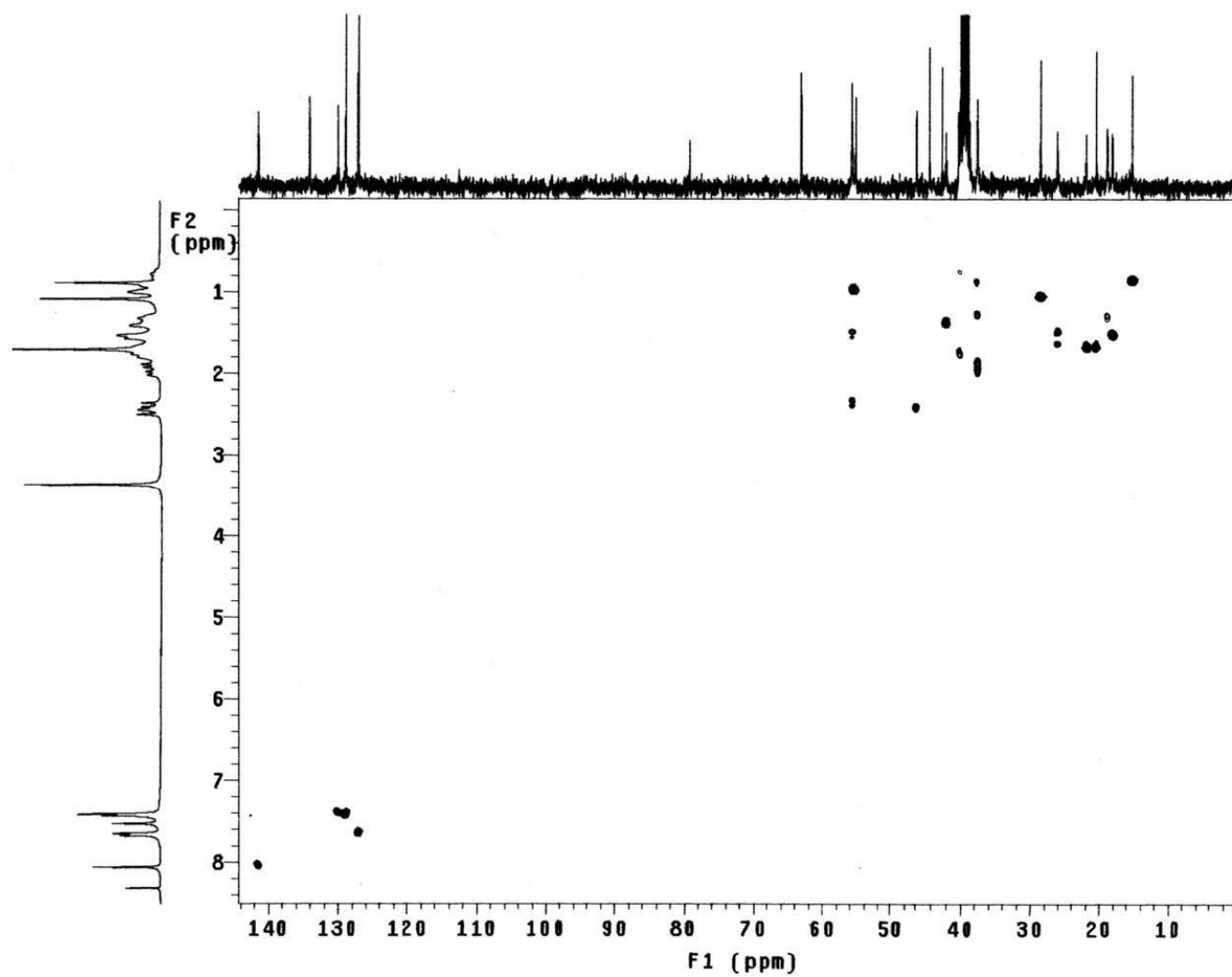
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
1	—	—	—	—	—
2	—	H <sub>N2</sub> : 11,38 (1H, s)	—	—	H1''
3	175,1 (C)	—	H <sub>N2</sub>	—	—
4	—	H <sub>N4</sub> : 7,51 (1H, s)	—	—	—
1'	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,72 - 0,80 (m)	—	H1b'	H5'
		H1b': 1,66 - 1,80 (m)	—	H1a'	—
2'	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,22 - 1,34 (m)	—	—	—
3'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,82 - 0,92 (m)	—	H3b'	—
		H3b': 1,99 (dl, 12,3)	H18'	H3a'	—
4'	44,6 (C)	—	—	—	—
5'	55,8 (CH)	H5': 0,99 (m)	H18'	H6'	H1a'
6'	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,60 - 1,72 (m)	—	H5' e H7'	—
7'	42,1 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,30 - 1,42 (m)	—	H6'	—
8'	42,8 (C)	—	—	—	—
9'	55,3 (CH)	H9': 0,99 (m)	H15b' e H20'	H11'	H12a' e H17'
10'	39,1 (C)	—	H20'	—	—
11'	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,45 - 1,58 (m)	—	H9'	—
12'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,24 - 1,32 (m)	—	H12b' e H13'	H9' e H17'
		H12b': 1,89 (dl, 11,1)	—	H12a'	—
13'	46,5 (CH)	H13': 2,43 (sl)	H <sub>N4</sub> e H17'	H12a'	H17'
14'	26,1 (CH <sub>2</sub> )	H14a': 1,42 - 1,52 (m)	—	—	—
		H14b': 1,58 - 1,66 (m)	—	—	—
15'	55,7 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,44 - 1,52 (m)	—	H15b'	—
		H15b': 2,27 (dl, 15,0)	H17'	H15a'	—
16'	63,2 (C)	—	H <sub>N4</sub> , H15b' e H17'	—	—
17'	20,5 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,69 (s)	H15a'	—	H9', H12a' e H13'
18'	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,07 (s)	H3a'	—	—
19'	178,6 (C)	H19': 11,95 (sl)	H18'	—	—
20'	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,88 (s)	H5'	—	—
1''	141,4 (CH)	H1'': 8,05 (s)	H <sub>N2</sub> e H3''/7''	—	H <sub>N2</sub> e H3''/7''
2''	134,0 (C)	—	H1'' e H4''/5''/6''	—	—
3''	127,0 (CH)	H3'': 7,64 (m)	H1'' e H4''/5''/6''	H4''/5''/6''	H1''
4''	128,9 (CH)	H4'': 7,34 - 7,48 (m)	—	H3''/7''	—
5''	129,9 (CH)	H5'': 7,34 - 7,48 (m)	H3''/7''	H3''/7''	—
6''	128,9 (CH)	H6'': 7,34 - 7,48 (m)	—	H3''/7''	—
7''	127,0 (CH)	H7'': 7,64 (m)	H1'' e H4''/5''/6''	H4''/5''/6''	H1''



**E R  $^1\text{H}$ -5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **46**.

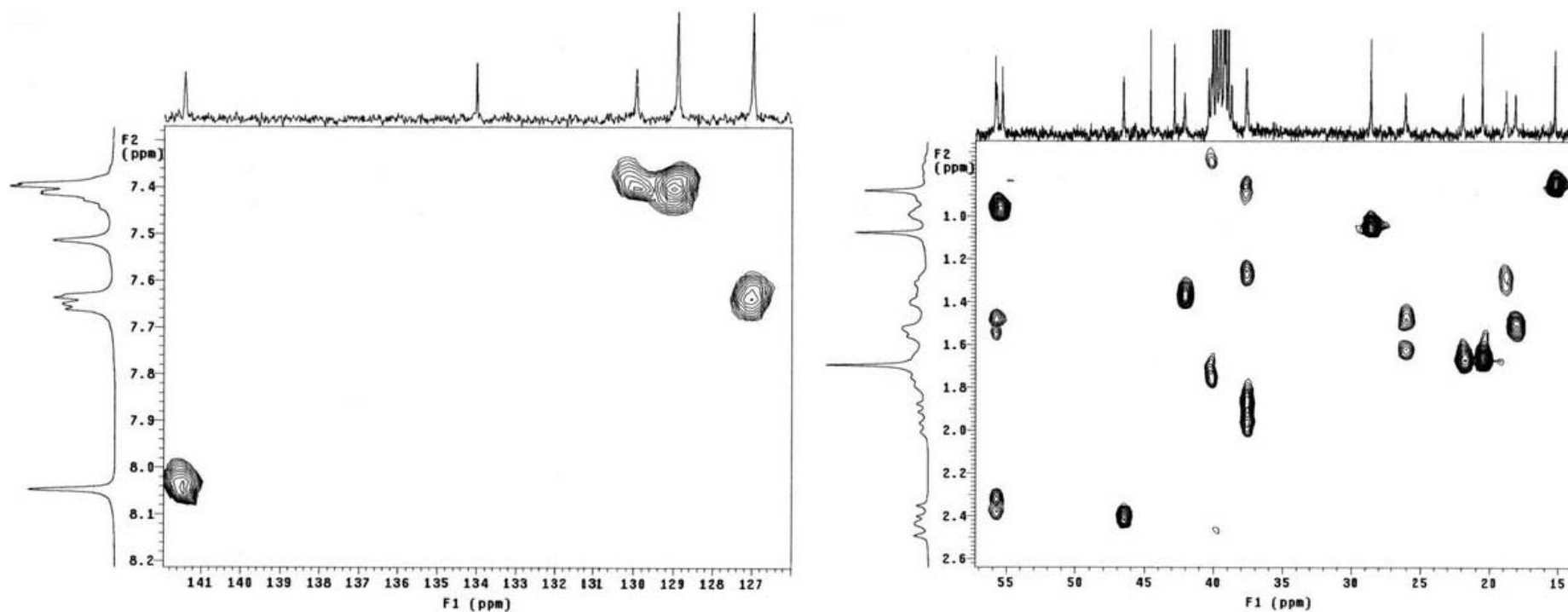


E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT-5}$ . Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (75,45MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto 46.

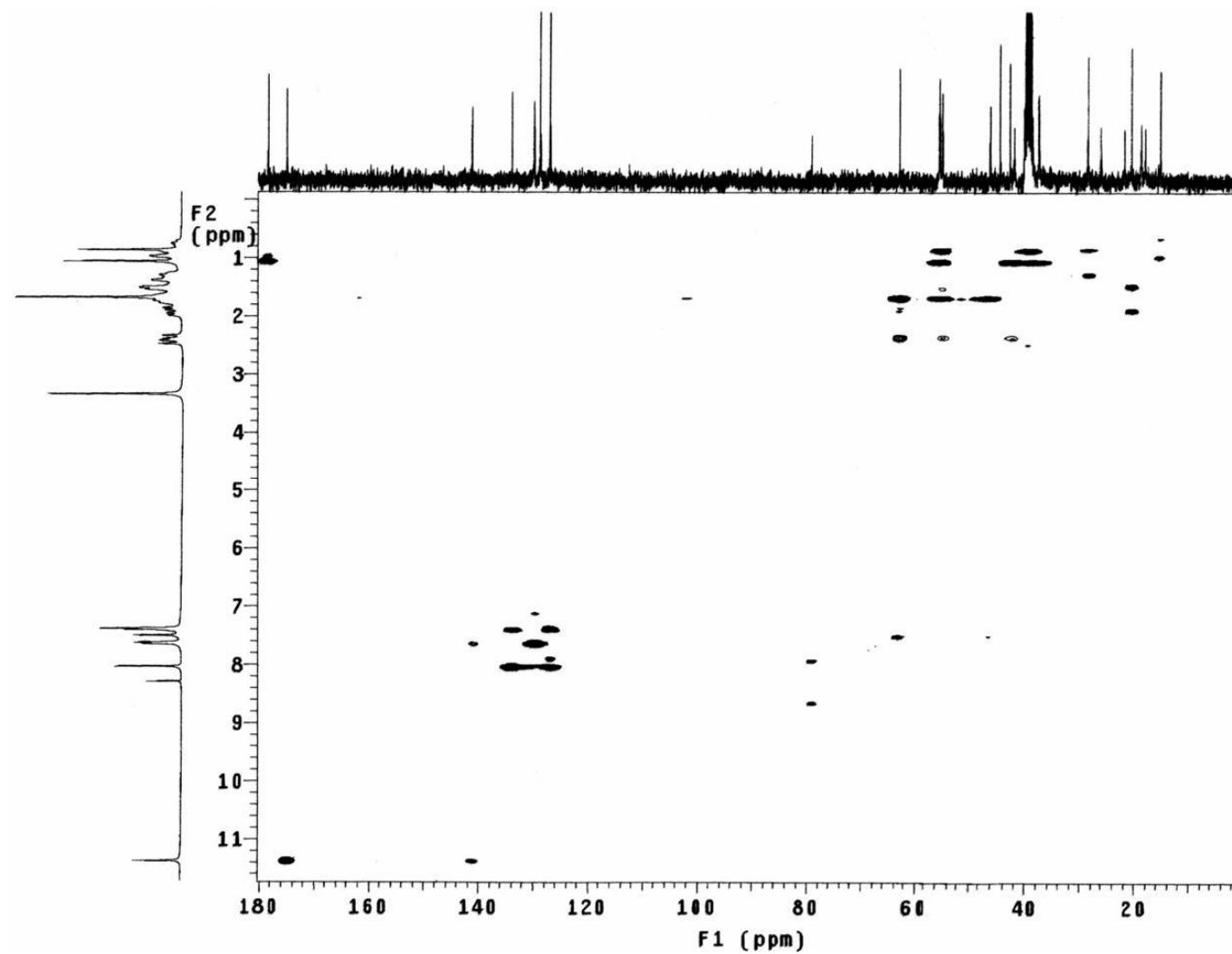


**E R HMQC-5.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **46**.

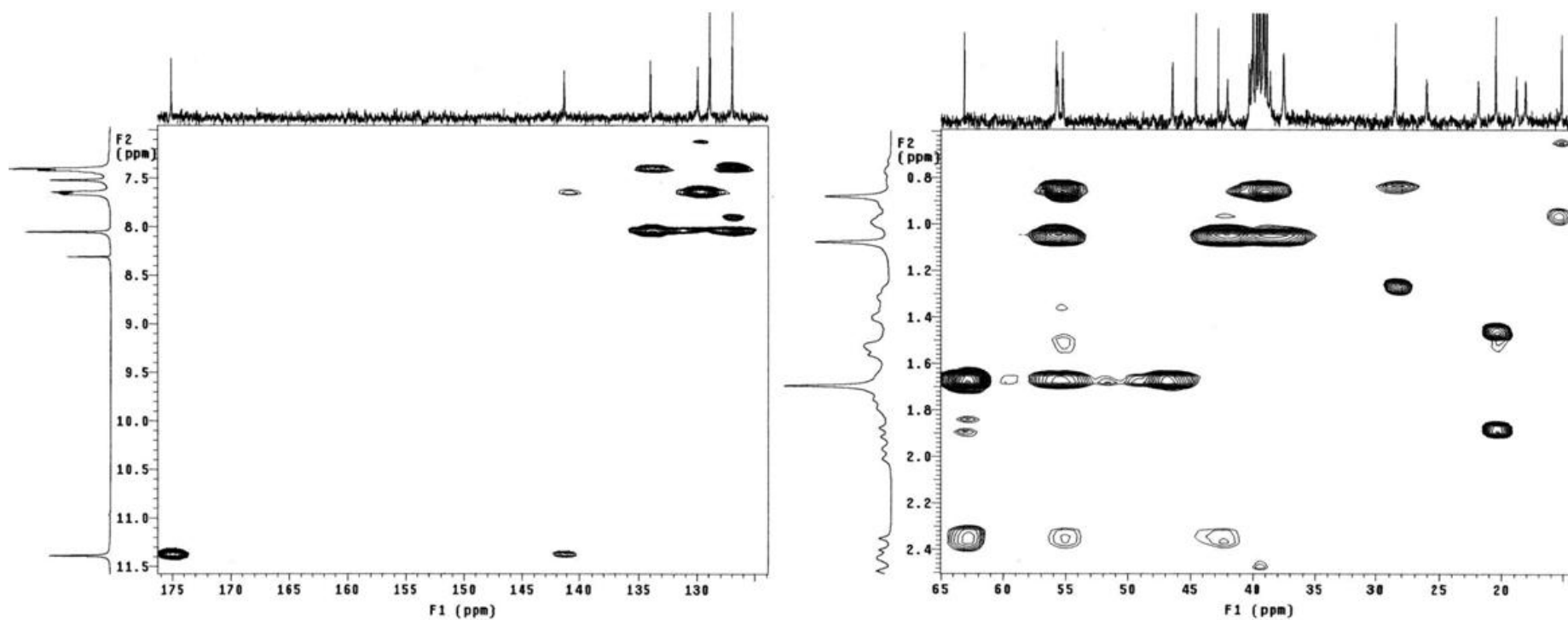




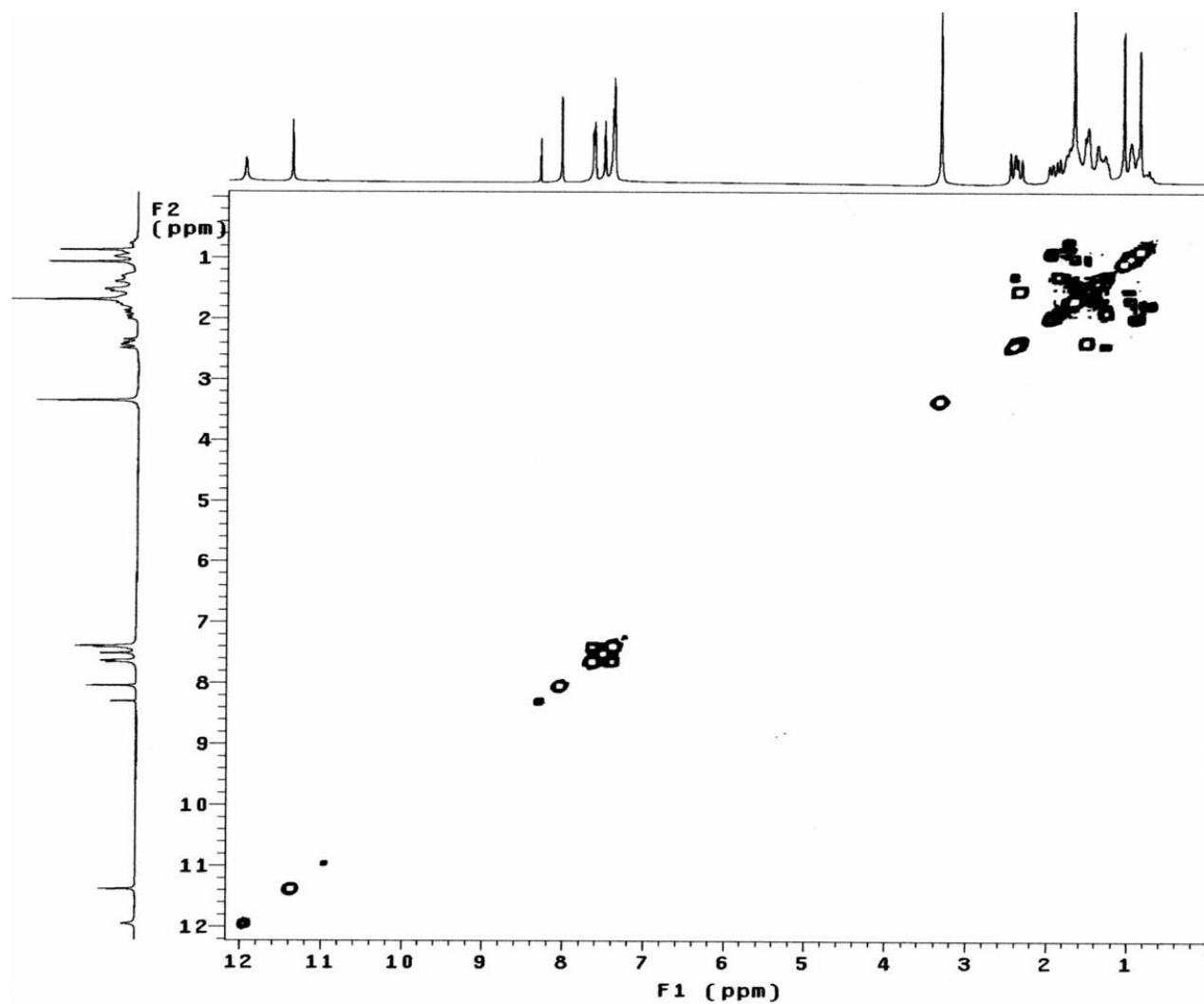
**E R HMBC-5 - Expansão.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **46**.



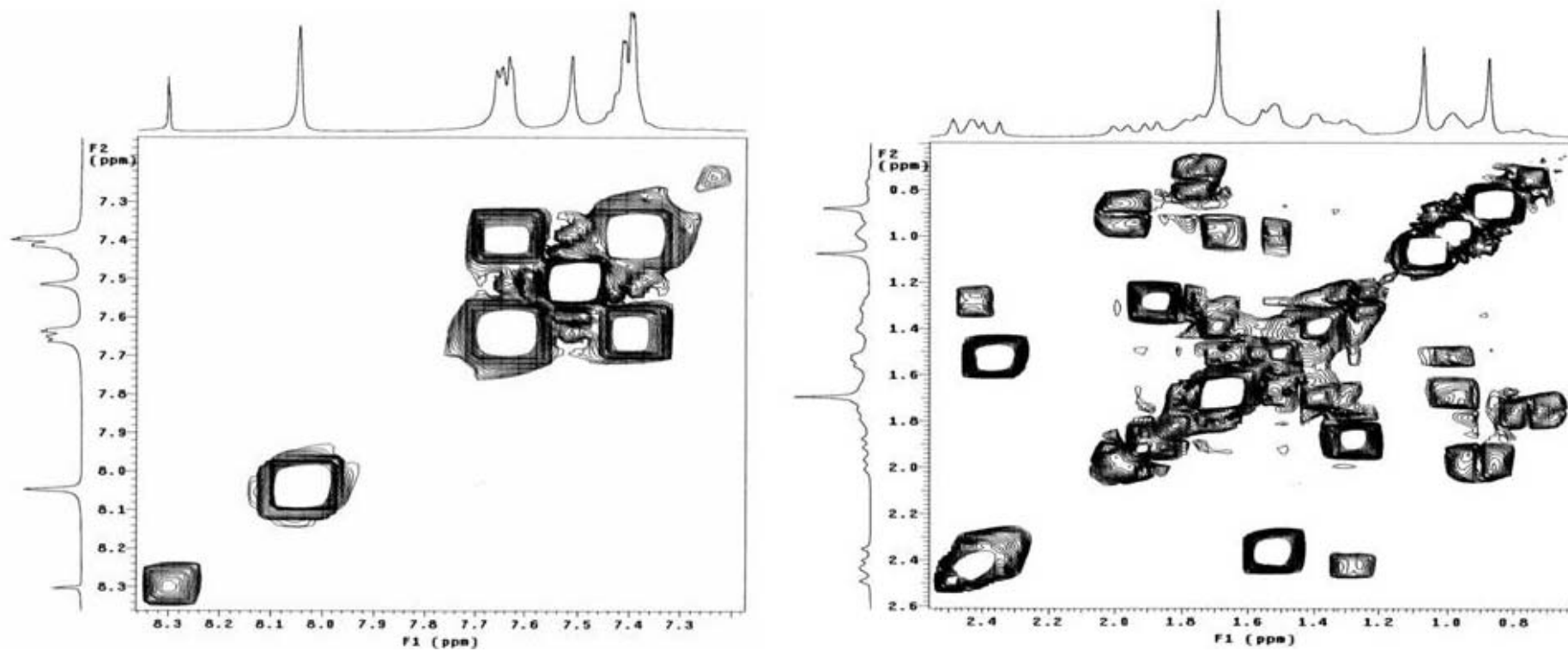
**E R HMBC-5.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **46**.



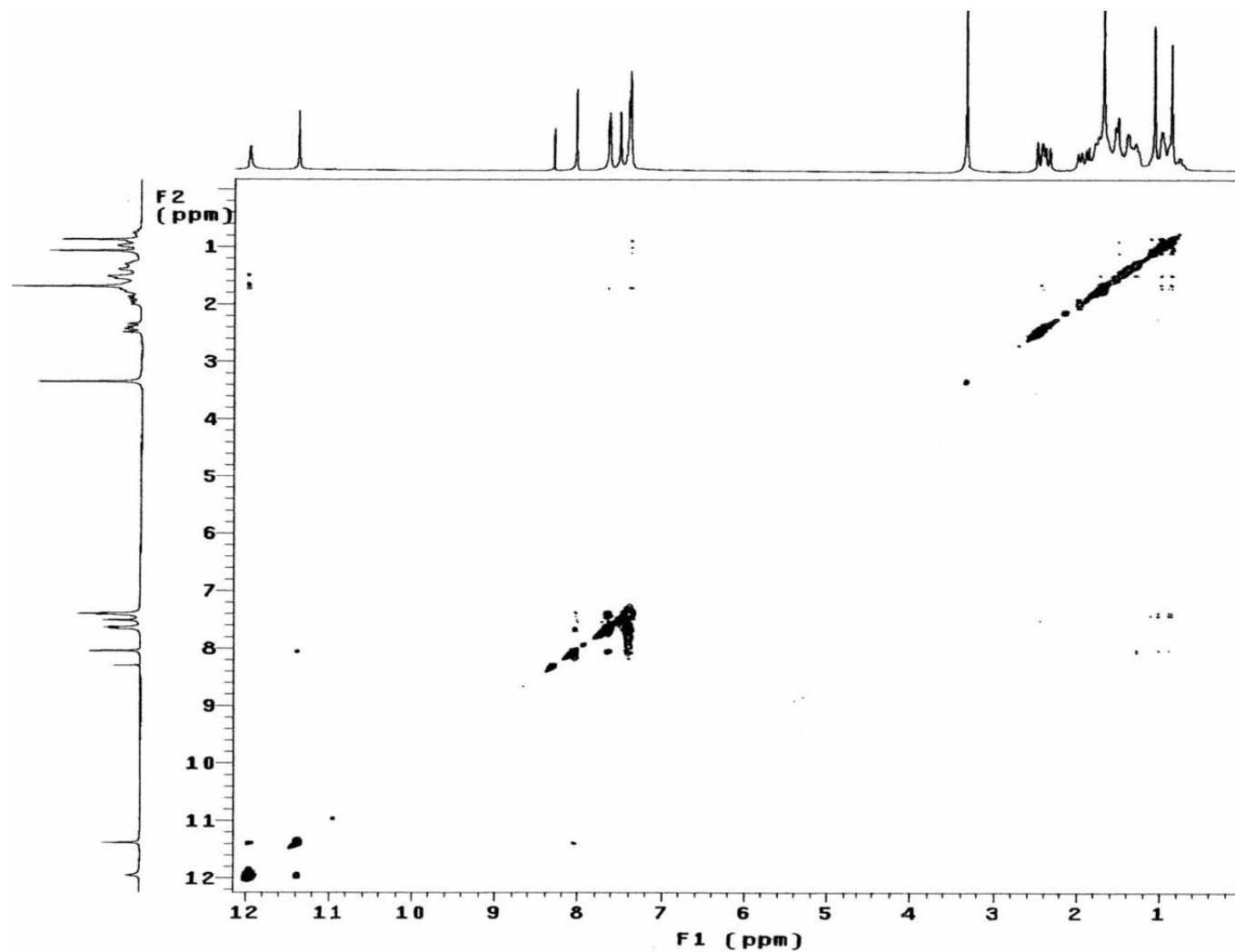
**E R HMBC-5 - Expansão.** Mapa de contornos (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **46**.



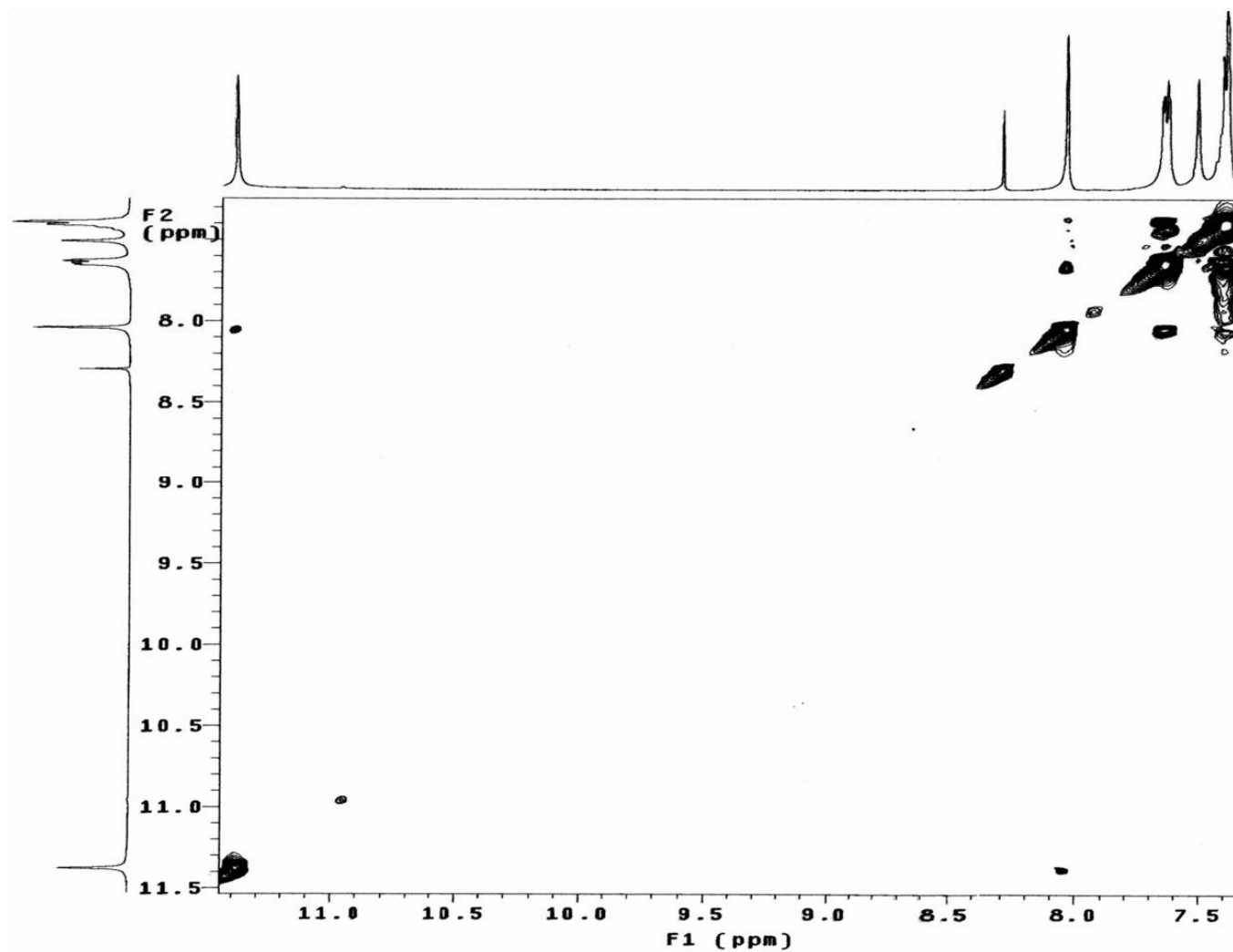
**E R COSY-5.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **46**.



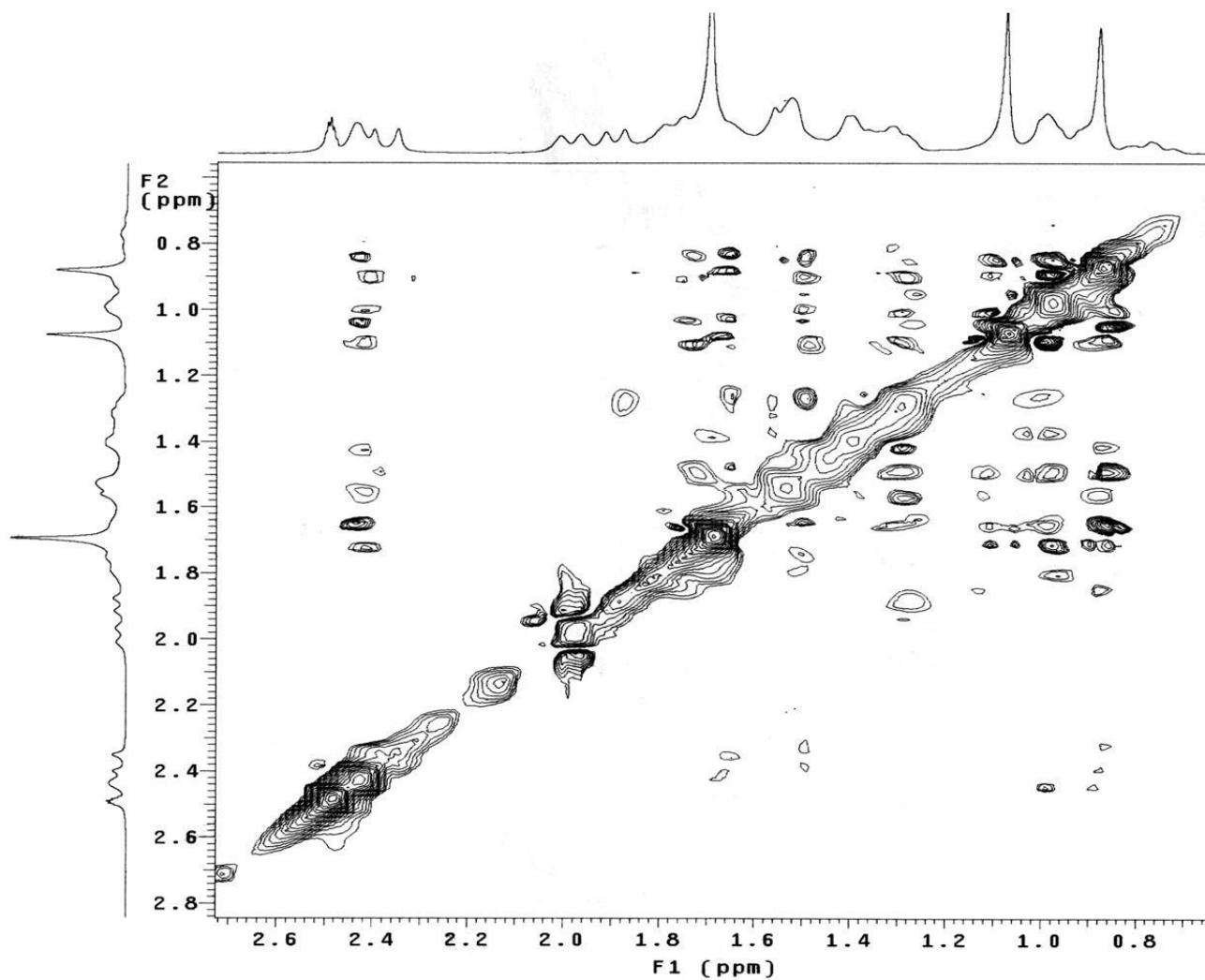
**E R COSY-5 - Expansão.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **46**.



**E R NOESY-5.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **46**.

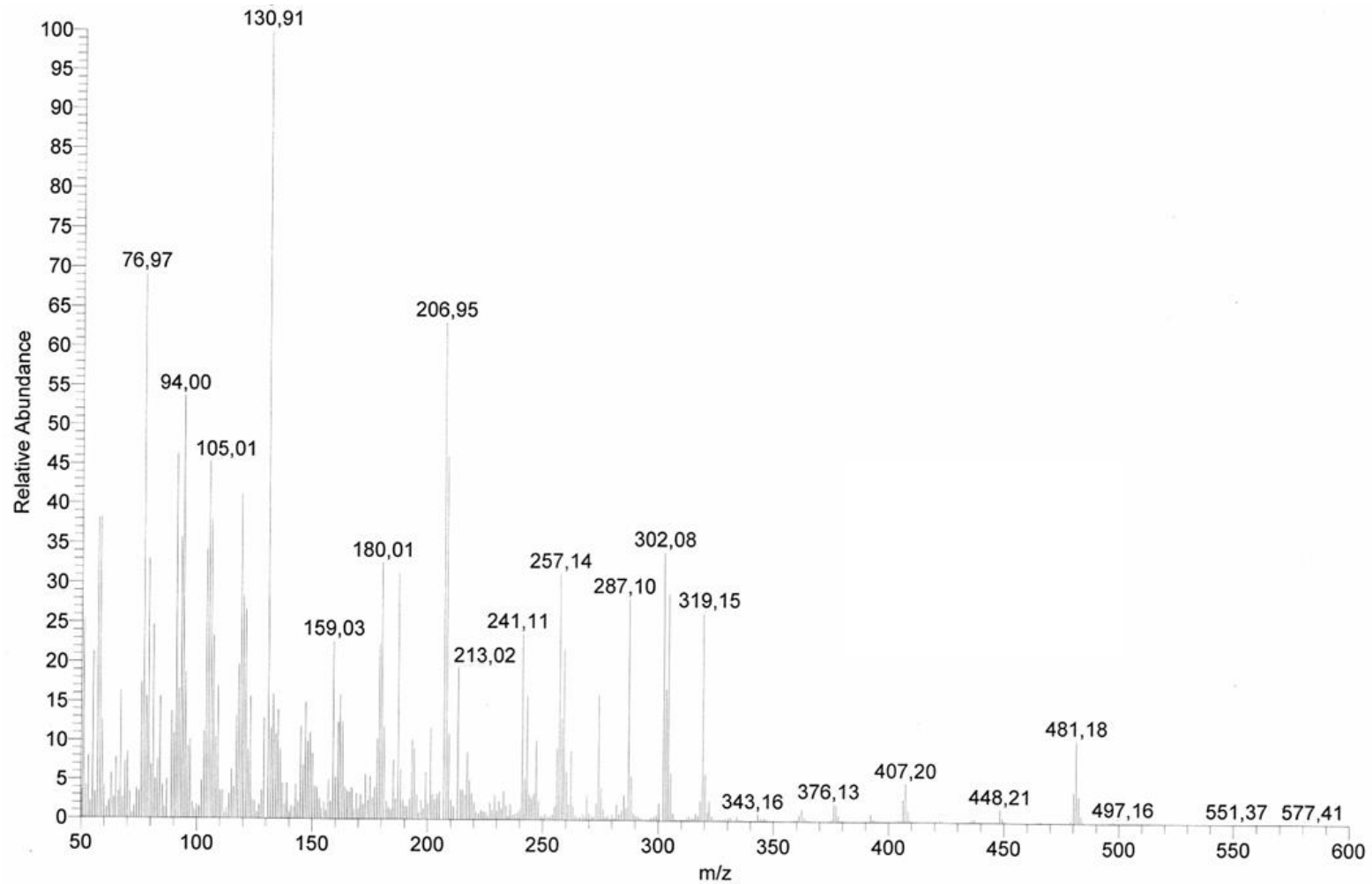


E R NOESY-5 - Expansão 1. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46.

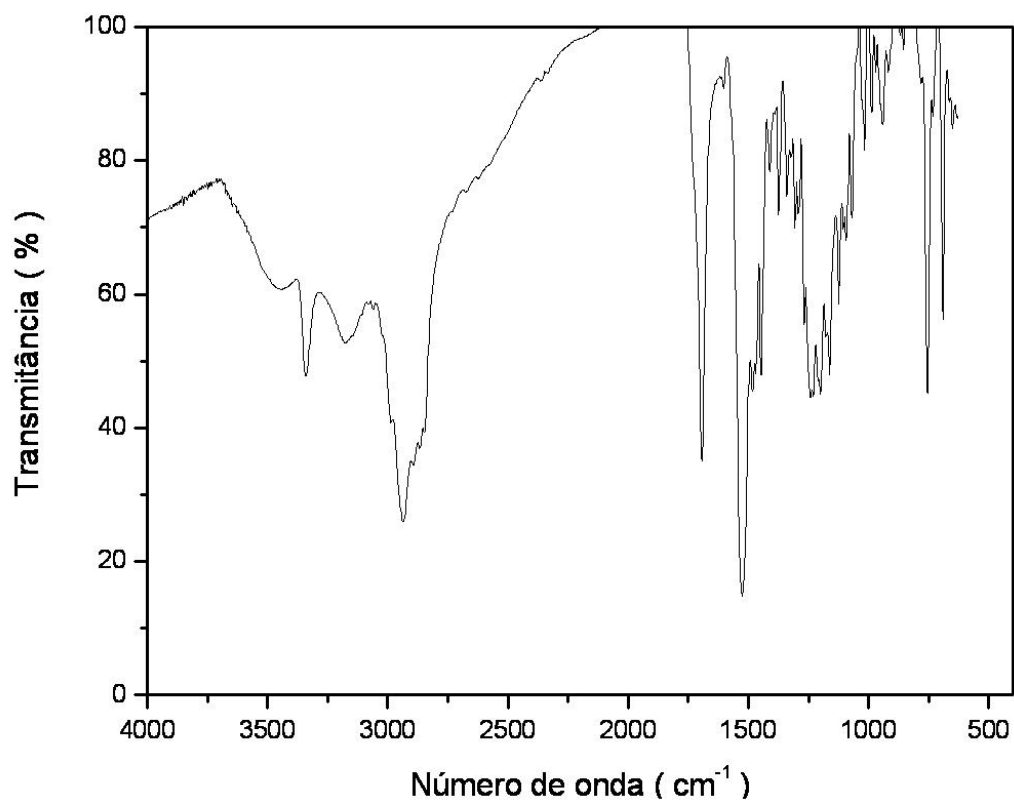


E R NOESY-5 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 46.

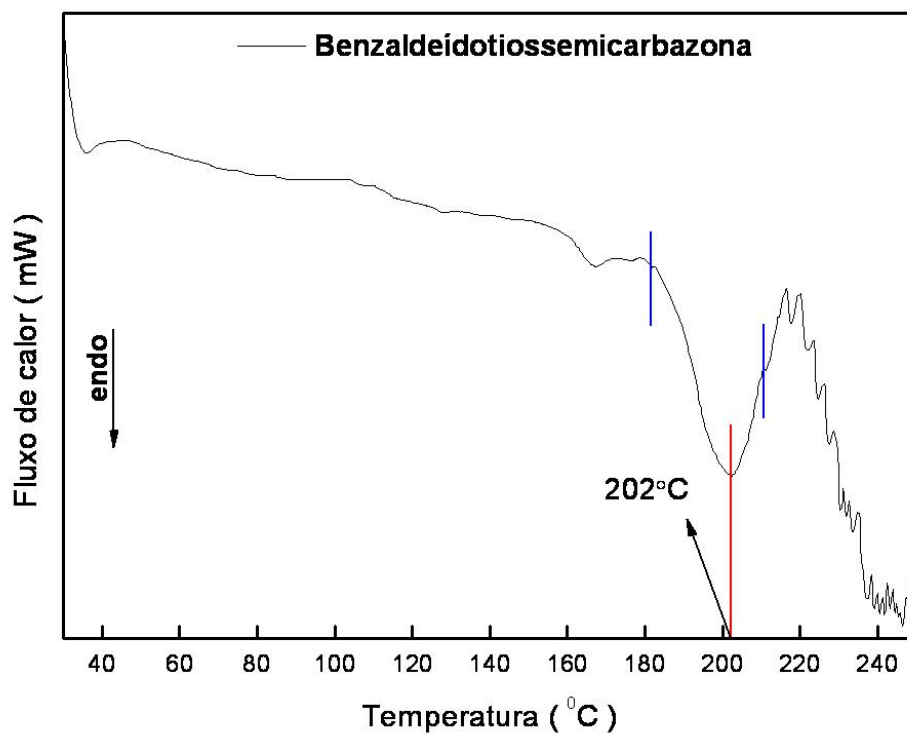




**E M-4.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,51) do composto **46**.



E IV-5. Espectro na região do infravermelho (Pastilha/KBr) do composto 46.

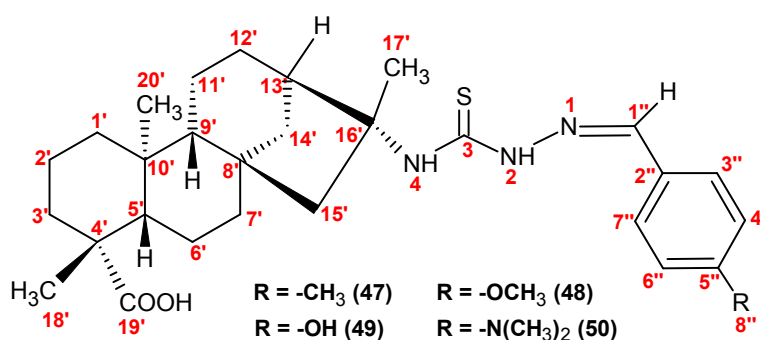


DSC-5. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto 46.

## 5.6. Benzaldeído-tiossemicarbazonas Substituídas Derivadas do Ácido Caurenóico

Os dados espectroscópicos uni e bidimensionais e os espectros na região do infravermelho para as benzaldeído-tiossemicarbazonas substituídas (47 a 56) são similares aos da benzaldeído-tiossemicarbazona (46), exceto em suas porções referente ao grupo fenil que variaram de acordo com o substituinte e sua posição no anel, portanto, para estes compostos serão discutidos apenas os dados referentes aos seus respectivos sistemas aromáticos.

### 5.6.1. *para* metila (47), metoxila (48), hidroxila (49) e dimetilamino (50) benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico



Nos espectros de RMN de  $^1H$  da série de benzaldeído-tiossemicarbazonas substituídas em *para* (47 a 50),  $E R^1H-6$  a  $E R^1H-9$ , foram observados padrões de sinais semelhantes entre eles, tais como os dos hidrogênios do grupo carboxila em  $\delta_H$  11,96 (H19', sl), os de NH, ligados à porção terpênica entre  $\delta_H$  7,44 e 7,50 (HN<sub>4</sub>, s) e à porção imínica entre  $\delta_H$  11,11 e 11,32 (HN<sub>2</sub>, s), dos hidrogênios imínicos entre  $\delta_H$  7,93 e 8,02 (H1'', s) e dos sistemas aromáticos entre  $\delta_H$  7,45 e 7,60 (H3''/H7'', d) e entre  $\delta_H$  6,72 e 7,23 (H4''/H6'', d) todos indicativos de substituição *para* já que os hidrogênios (3''/7'') acoplam com os hidrogênios (4''/6'') resultando em dois dupletos com constantes de acoplamento (J) entre 8,1 e 9,0 Hz. As diferenças entre os compostos (47 a 50) foram observadas apenas no grupo substituinte onde

houve o surgimento de sinal de grupo metila em  $\delta_H$  2,32 (H8'', s) no **47**, de metoxila em  $\delta_H$  3,79 (H8'', s) no **48**, de hidroxila em  $\delta_H$  9,93 (OH'', s) no **49** e de metila ligado à N em  $\delta_H$  2,96 (9''/10'', s) no **50**.

Nos espectros de  $^{13}C/DEPT$ , **E R  $^{13}C/DEPT-6$**  a **E R  $^{13}C/DEPT-9$** , foram observados a existência de pelo menos 28 sinais de carbonos, sendo 8 C, 8 CH, 9 CH<sub>2</sub> e 3 CH<sub>3</sub>, havendo variação apenas no número de carbonos do grupo substituinte do anel fenil, onde foi observado a existência de mais um sinal de CH<sub>3</sub> para **47** e **48** e mais dois sinais de CH<sub>3</sub> para **50**. Nestes, destacam-se os sinais dos carbonos carboxílicos em  $\delta_C$  178,6 (C19'), tiocarbonílicos entre  $\delta_C$  174,4 e 175,0 (C3), imínicos entre  $\delta_C$  141,5 e 142,5 (CH1'') e fenílicos ligados à imina entre  $\delta_C$  121,2 e 131,2 (C2''), os metínicos entre  $\delta_C$  127,0 e 128,7 (CH3''/CH7'') e entre  $\delta_C$  111,9 e 129,5 (CH4''/CH6'') e os ligados ao substituinte do anel entre  $\delta_C$  139,8 e 160,7 (CH5''). Os sinais observados para os substituintes foram em  $\delta_C$  21,1 (CH<sub>3</sub>8'') no **47**,  $\delta_C$  55,3 (CH<sub>3</sub>8'') no **48** e em  $\delta_C$  38,0 (CH<sub>3</sub>8''/ CH<sub>3</sub>9'') no **50**.

As interpretações dos espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C/DEPT$  foram auxiliadas pelas análises dos mapas de contornos HMQC, **E R HMQC-6** a **E R HMQC-9**, Tabelas **10** a **13**.

Nos mapas de contornos COSY dos compostos **47** a **50**, **E R COSY-6** a **E R COSY-9**, foram observados que os hidrogênios do grupo fenil H3''/H7'' correlacionam-se com H4''/ H6''.

Nos mapa de contornos NOESY dos compostos **47** a **50**, **E R NOESY-6** a **E R NOESY-9**, foi verificado a interação espacial de H1'' com H<sub>N2</sub> e H3''/H7'' definindo que o grupo fenil e o grupo ligante ao N1 estão em lados opostos do plano da dupla ligação da imina, configuração *E*, assim como em **46**. Além disso, foram verificadas as interações espaciais dos substituintes metila (H8'') de **47**, metila do grupo metóxi (H8'') de **48** e dos metilas do grupo dietilamino (H8''/9'') de **50** com os seus hidrogênios metínicos H4''/H6'', confirmando suas posições em *para* no grupo fenil, **Figuras 16** a **19**. Para o composto **49**, também foi verificada a interação espacial do hidrogênio do ácido carboxílico (H19') com o hidrogênio da hidroxila (OH''), porém a distância espacial entre eles não permite que eles se correlacionem um com outro, logo essa correlação verificada pelo **E R NOESY-8** pode ser explicada por meio de interação intermolecular, **Figura 19**.

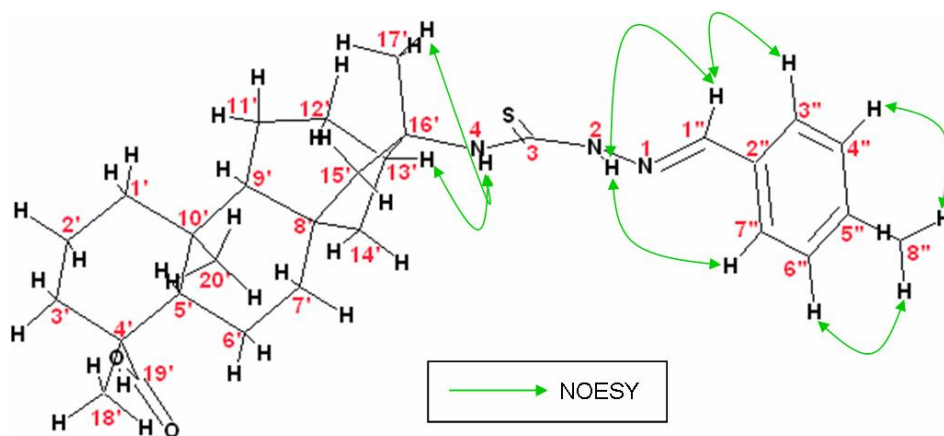


Figura 16. Correlações de NOESY do composto 47.

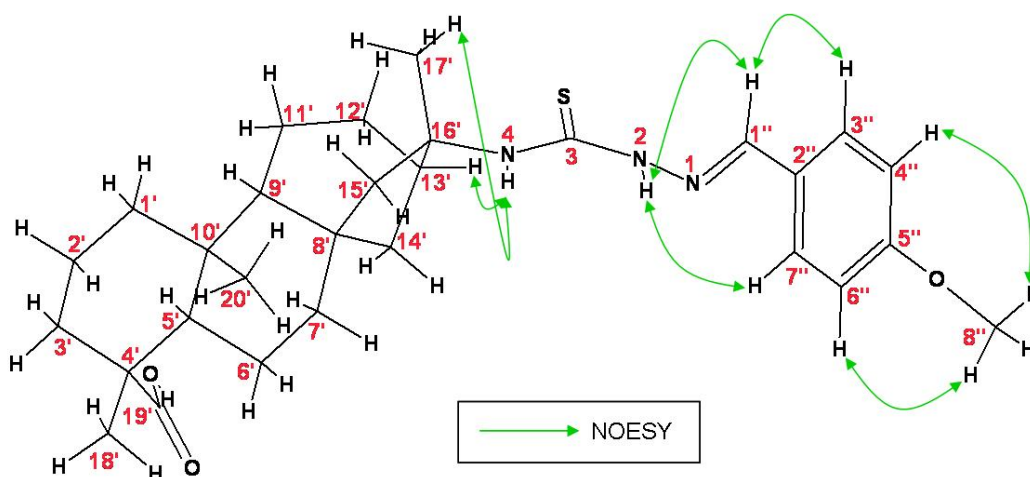


Figura 17. Principais correlações de NOESY do composto 48.

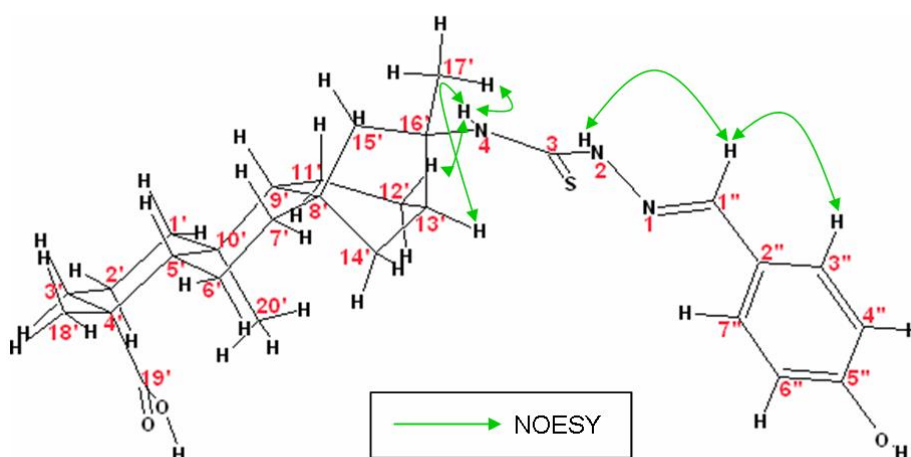
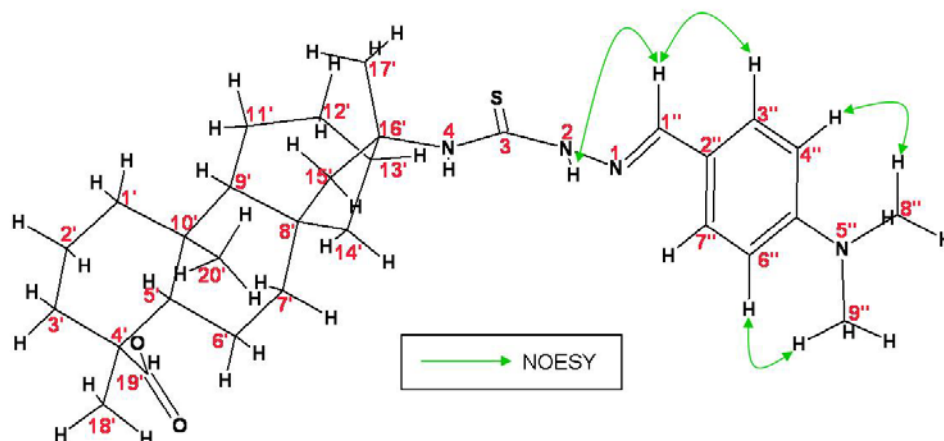


Figura 18. Principais correlações de NOESY do composto 49.



**Figura 19.** Correlações de NOESY do composto **50**.

Os espectros na região do infravermelho, **E IV-6** a **E IV-9**, foram bastante similares a **46**<sup>94,95</sup>. As diferenças significativas foram: uma banda intensa em 1249 cm<sup>-1</sup> característica da deformação axial assimétrica C-O-C do grupo metóxi que está em sobreposição com a banda de tiocarbonila no composto **48**; uma banda intensa em 1165 cm<sup>-1</sup> característica da deformação axial assimétrica de C-O de fenol que acopla seu modo de vibração à vibração de deformação axial do C-C adjacente no composto **49** e a existência de uma banda intensa em 1365 cm<sup>-1</sup> característica da deformação axial de C-N de amina terciária no composto **50**. Além disso, foram observadas a existência das bandas típicas da deformação angular simétrica fora do plano de sistemas aromáticos *para* substituídos em 814 cm<sup>-1</sup> no **47**, em 830 cm<sup>-1</sup> no **48**, em 834 cm<sup>-1</sup> no **49** e em 813 cm<sup>-1</sup> no **50**.

Nos espectros de massas, **E M-5** a **E M-8**, o íon molecular foi observado em *m/z* 495 para **47**, em *m/z* 511 para **48**, em *m/z* 497 para **49** e em *m/z* 524 para **50**.

Os pontos de fusão dos compostos **47** a **50**, determinados por DSC, **Tabela 20**, foram de 223,0 °C no **47**, 214,5 °C no **48**, 191,5 °C no **49** e 231,0 °C no **50**. Também foram observadas degradações imediatamente após o processo de fusão, **DSC-6** a **DSC-9**.

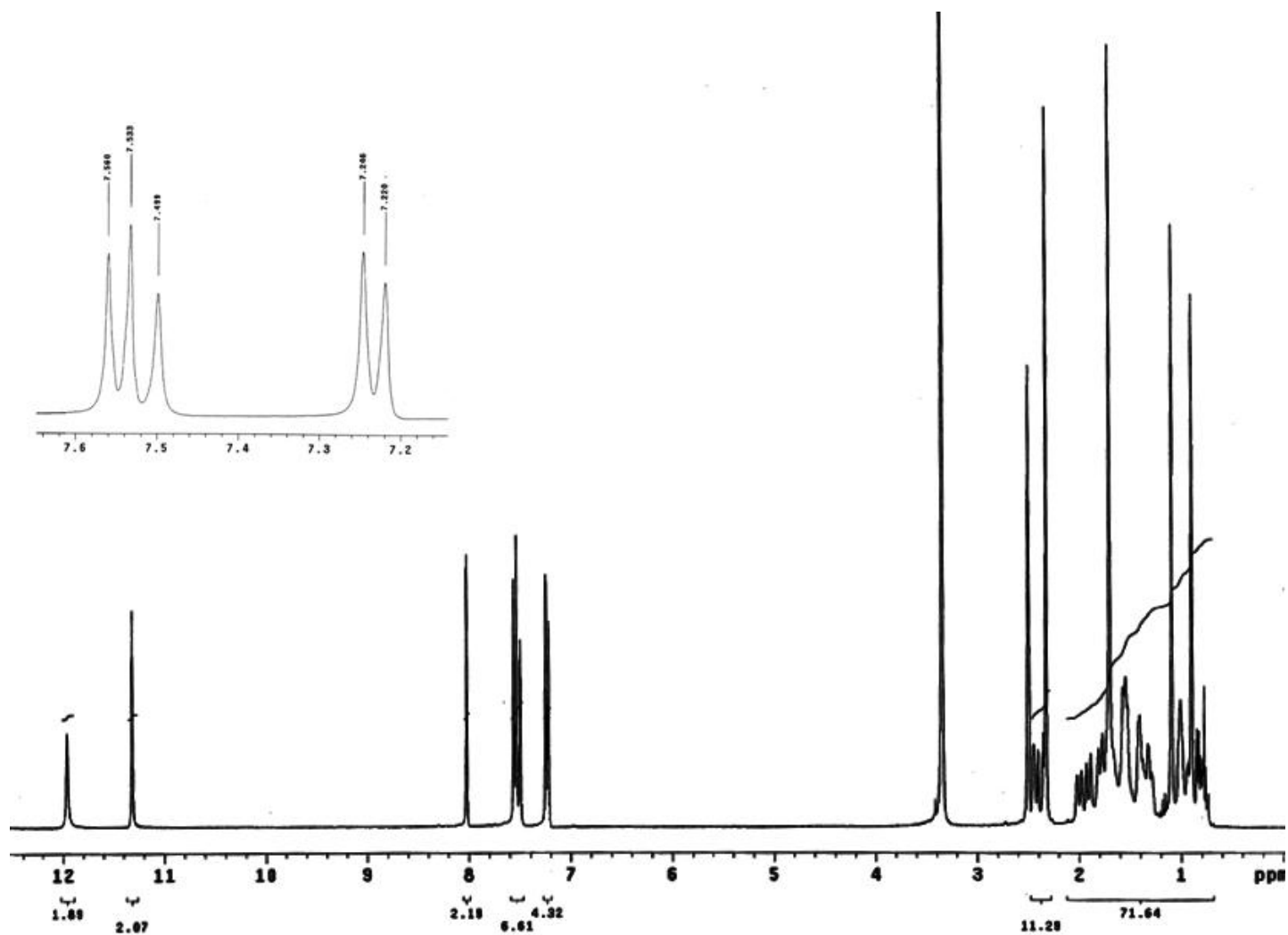
O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **47** foi de -12,00° (DMSO, 0,025 g mL<sup>-1</sup>), para o **48** foi -6,80° (DMSO, 0,025 g mL<sup>-1</sup>), para o **49** foi -6,15° (DMSO, 0,026 g mL<sup>-1</sup>) e para o **50** foi -6,54° (DMSO, 0,026 g mL<sup>-1</sup>), **Tabela 21**.

Assim, de acordo com os dados descritos, o composto **47** foi identificado e caracterizado como sendo o **N1-(E)-4-metil-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'(β)-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona** (C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S); o **48** como o **N1-(E)-4-metóxi-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'(β)-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona** (C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S); o **49** como o **N1-(E)-4-hidroxi-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'(β)-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona** (C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S) e o **50** como o **N1-(E)-4-dimetilamino-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'(β)-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona** (C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S).

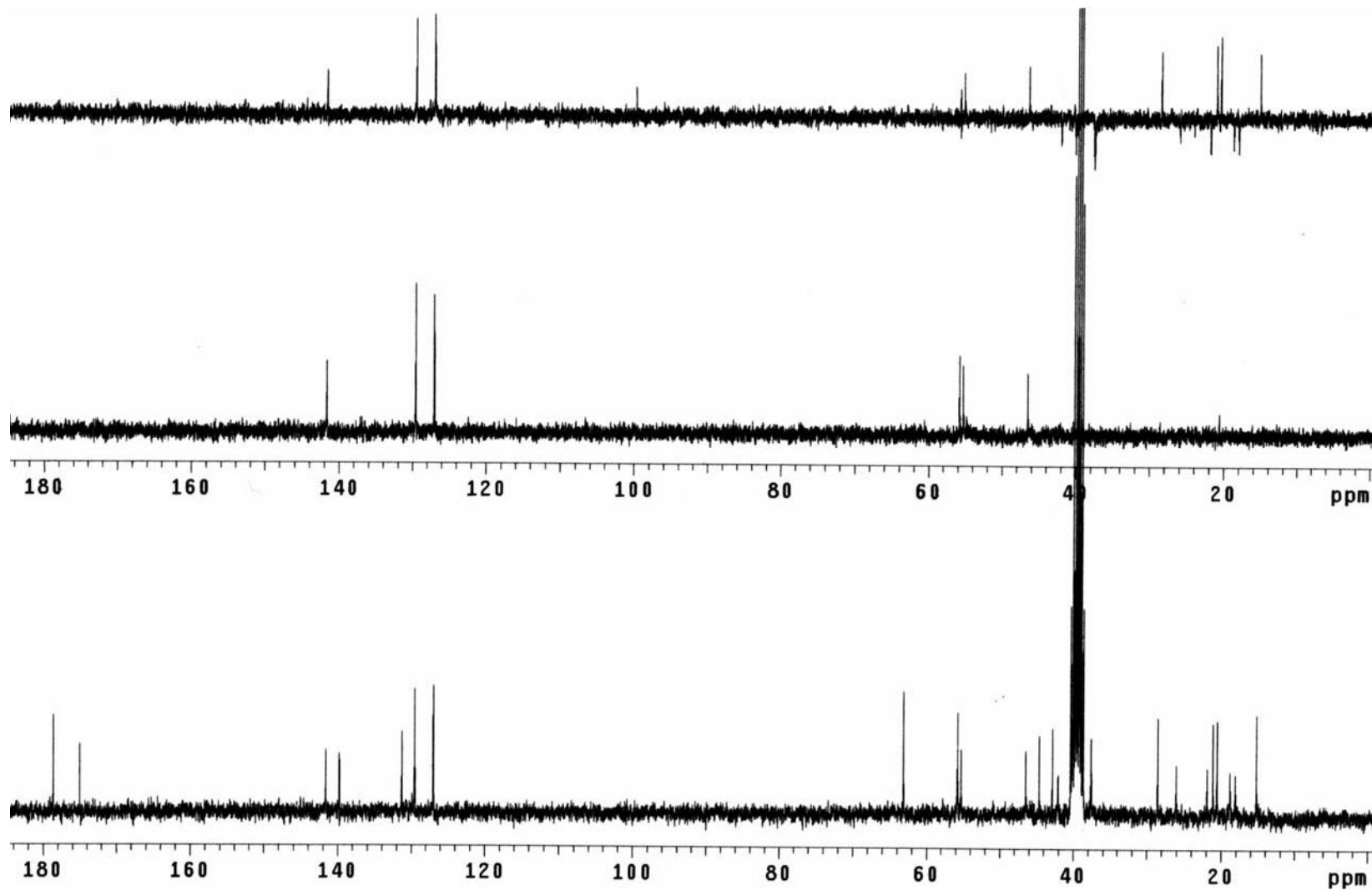
**Tabela 10.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 47.

	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
1	—	—	—	—
2	—	H <sub>N2</sub> : 11,32 (1H, s)	—	H1''
3	175,0 (C)	—	—	—
4	—	H <sub>N4</sub> : 7,50 (1H, s)	—	H13' e H17'
1'	40,1 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,72 - 0,80 (m)	H1b'	—
		H1b': 1,70 - 1,82 (m)	H1a'	—
2'	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,22 - 1,34 (m)	—	—
3'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,86 - 0,96 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,9)	H3a'	—
4'	44,6 (C)	—	—	—
5'	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H6'	—
6'	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,58 - 1,76 (m)	H5' e H7'	—
7'	42,0 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,30 - 1,44 (m)	H6'	—
8'	42,8 (C)	—	—	—
9'	55,2 (CH)	H9': 1,00 (m)	H11'	—
10'	39,1 (C)	—	—	—
11'	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,46 - 1,58 (m)	H9'	—
12'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,22 - 1,34 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,91 (dl, 11,7)	H12a'	—
13'	46,4 (CH)	H13': 2,44 (sl)	H12a'	H <sub>N4</sub>
14'	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14a': 1,42 - 1,55 (m)	—	—
		H14b': 1,58 - 1,66 (m)	—	—
15'	55,8 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,46 - 1,58 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,38 (dl, 15,0)	H15a'	—
16'	63,1 (C)	—	—	—
17'	20,5 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	H <sub>N4</sub>
18'	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	—
19'	178,6 (C)	H19': 11,96 (sl)	—	—
20'	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	—
1''	141,6 (CH)	H1'': 8,02 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H3''/7''
2''	131,2 (C)	—	—	—
3''	127,0 (CH)	H3'': 7,55 (d, 8,0)	H4''/6''	H1''
4''	129,5 (CH)	H4'': 7,23 (d, 8,0)	H3''/7''	H8''
5''	139,8 (C)	—	—	—
6''	129,5 (CH)	H6'': 7,23 (d, 8,0)	H3''/7''	H8''
7''	127,0 (CH)	H7'': 7,55 (d, 8,0)	H4''/6''	H1''
8''	21,1 (CH <sub>3</sub> )	H8'': 2,32 (s)	—	H4''/6''

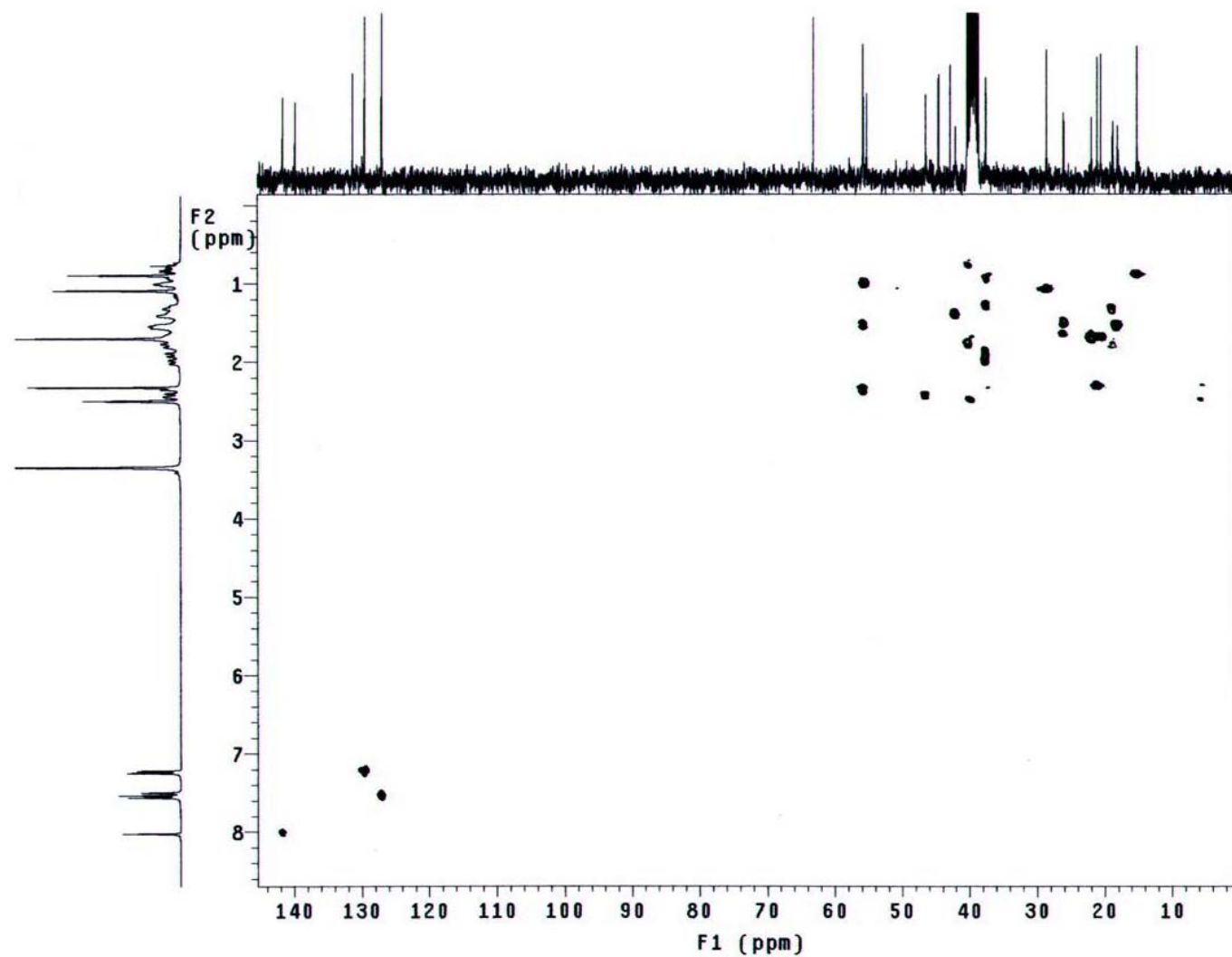




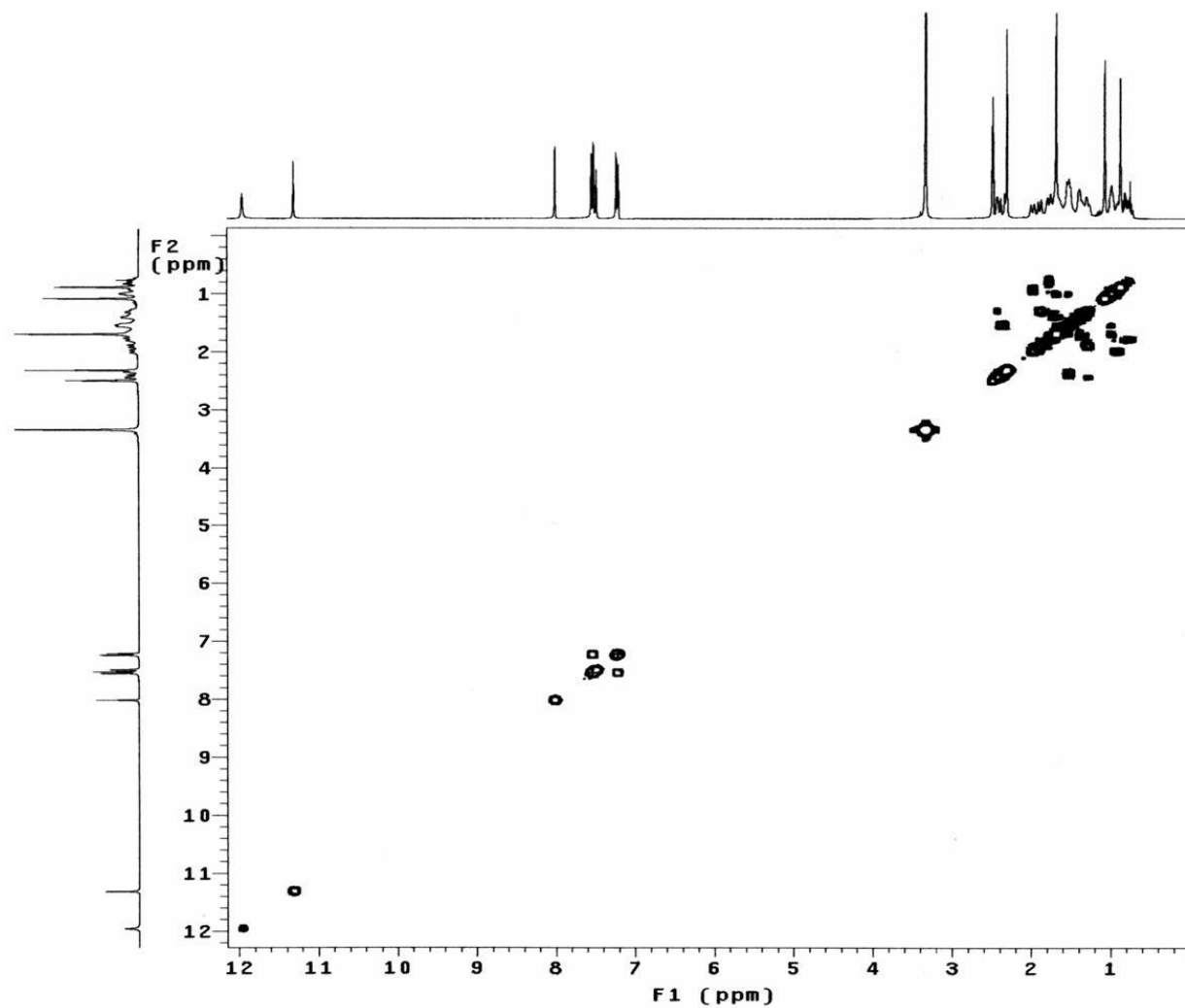
**E R  $^1\text{H}$ -6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto 47.



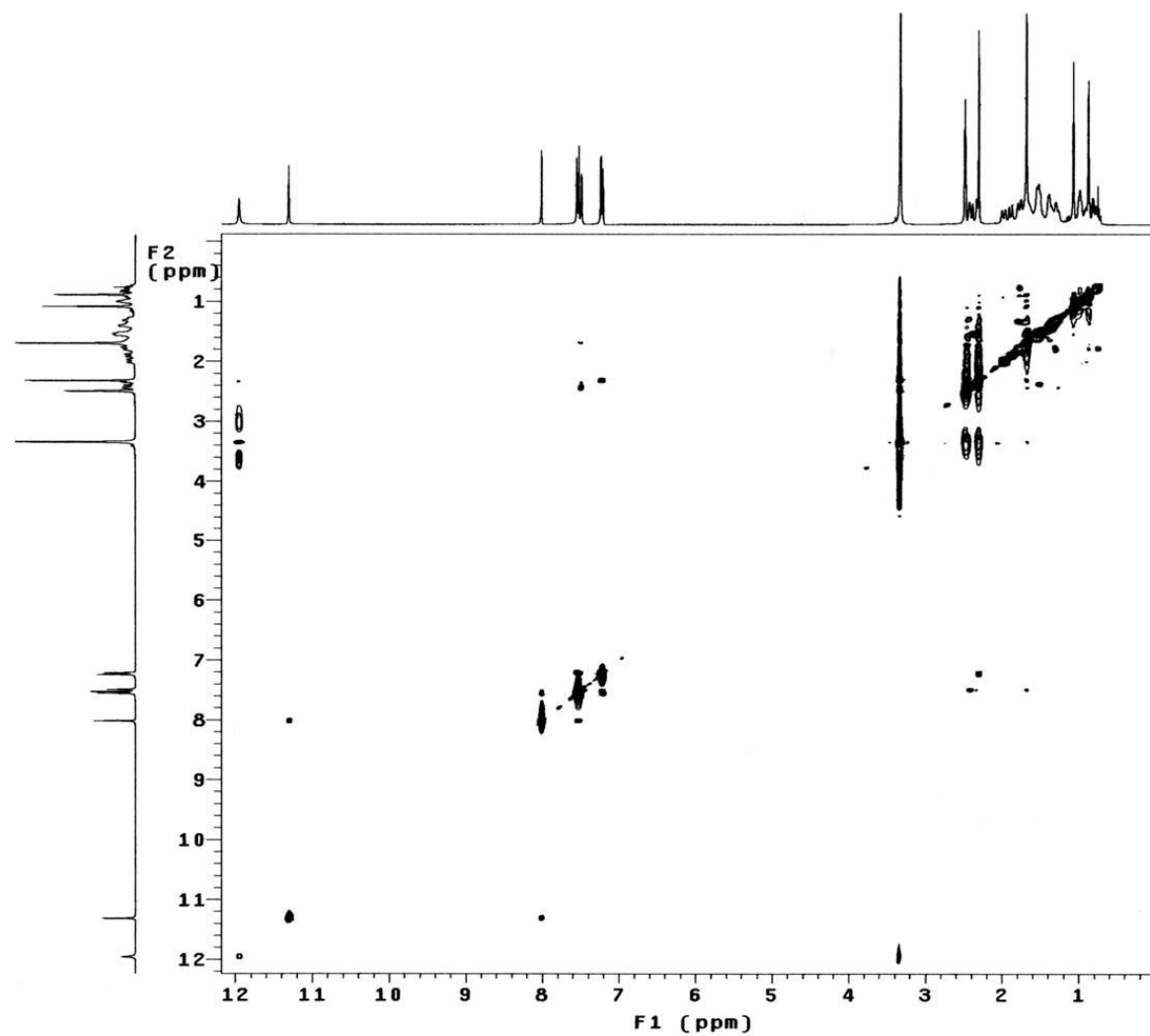
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 47.



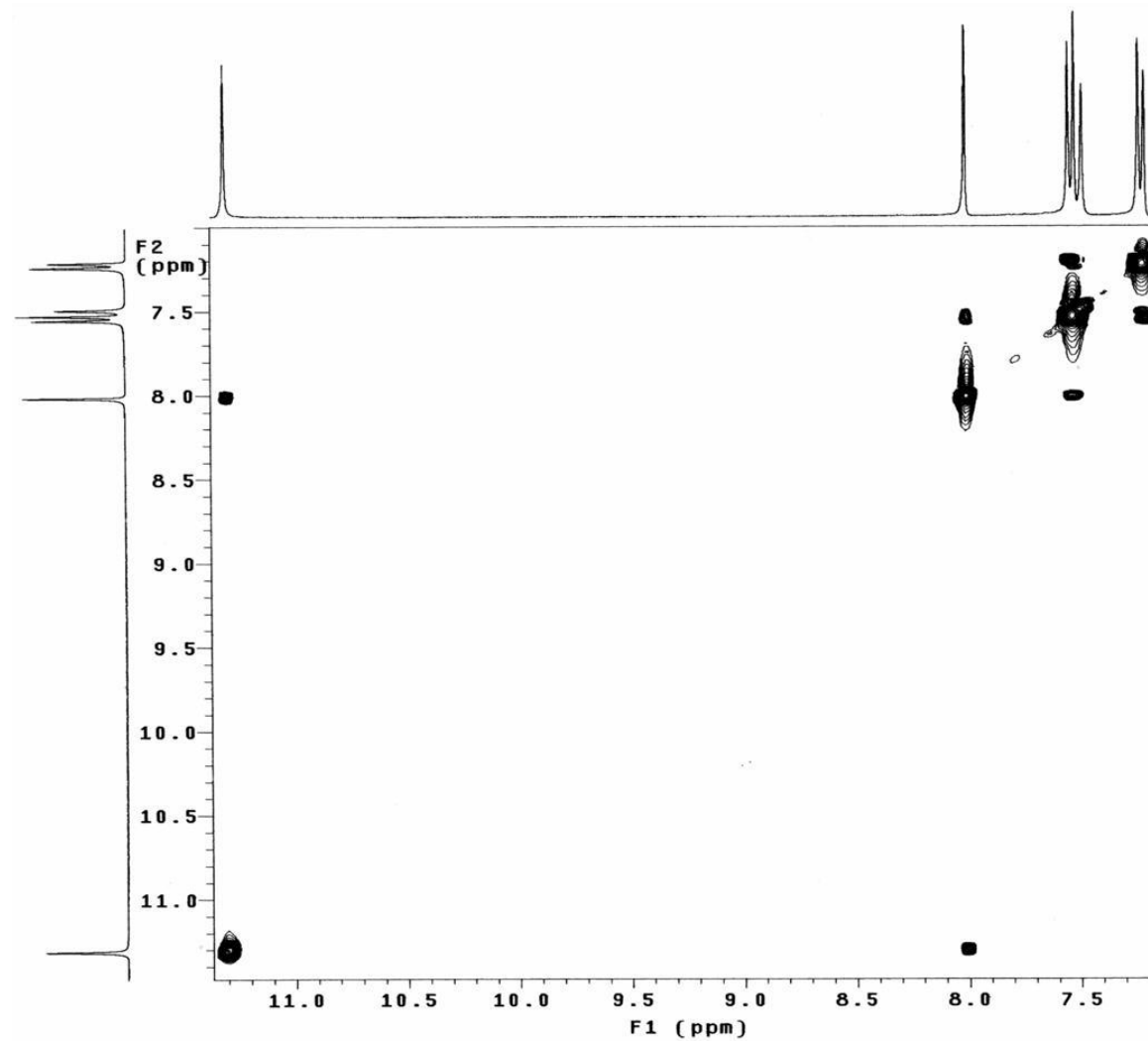
**E R HMQC-6.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **47**.



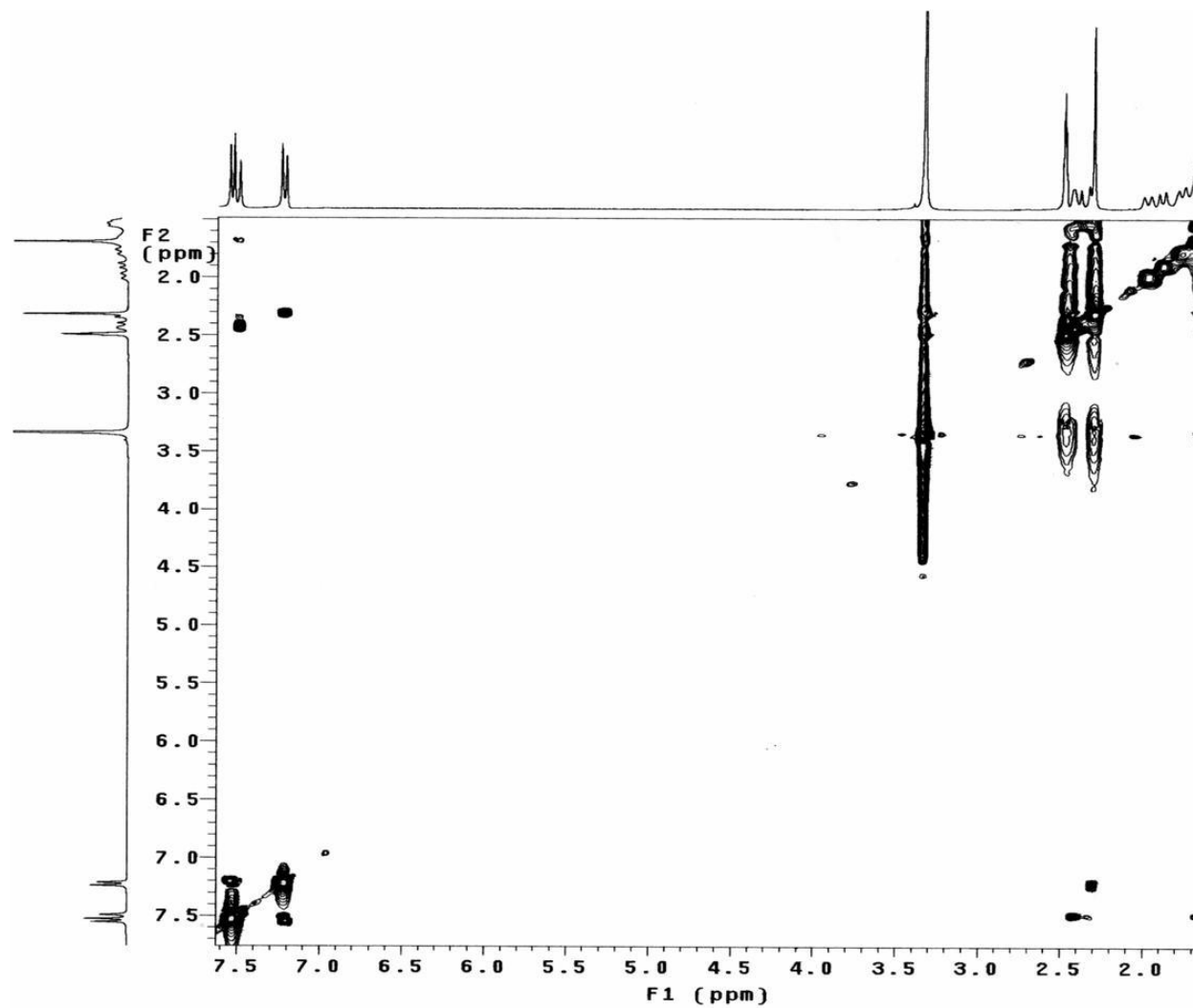
**E R COSY-6.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **47**.



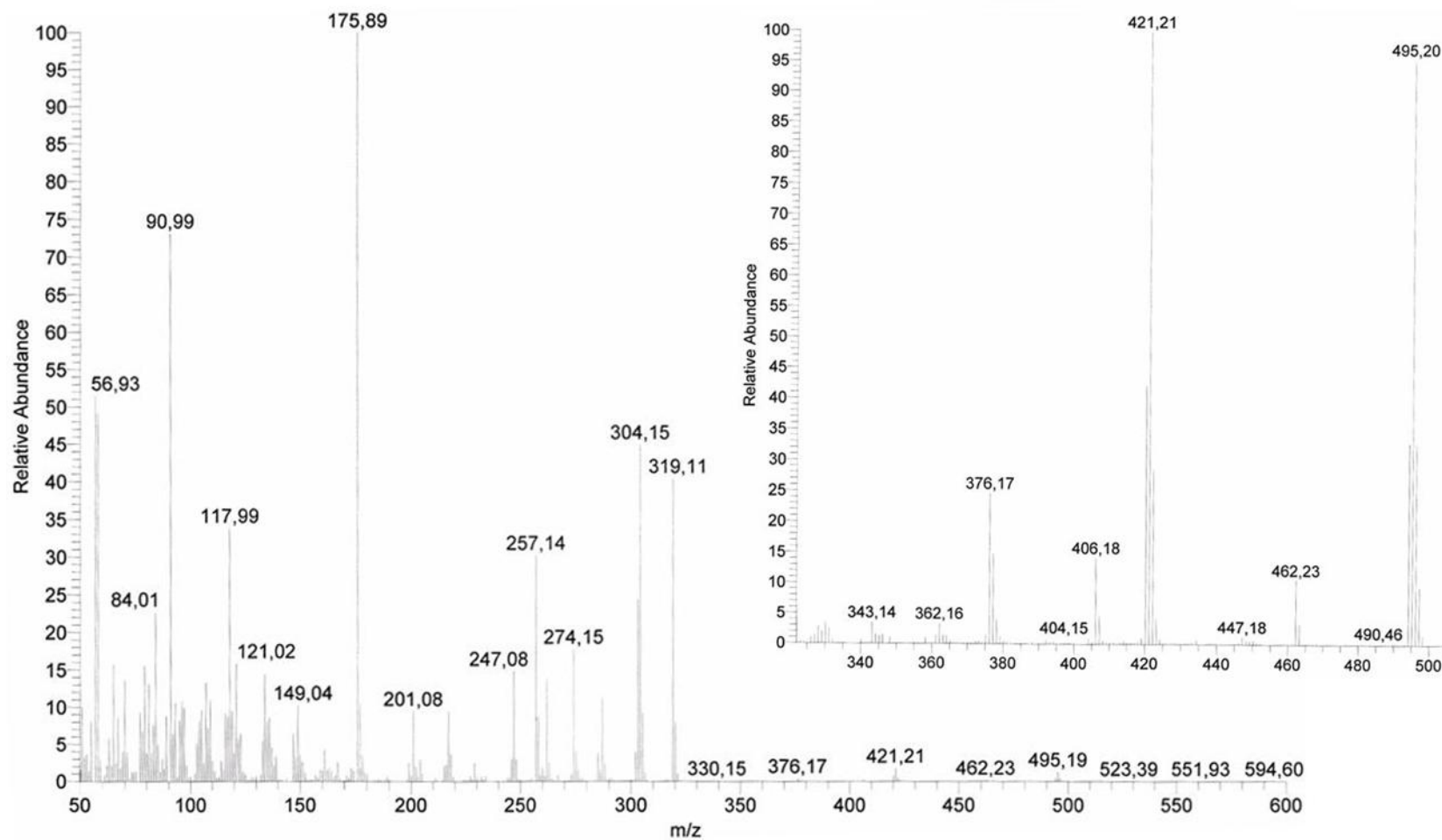
**E R NOESY-6.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **47**.



**E R NOESY-6 - Expansão 1.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **47**.

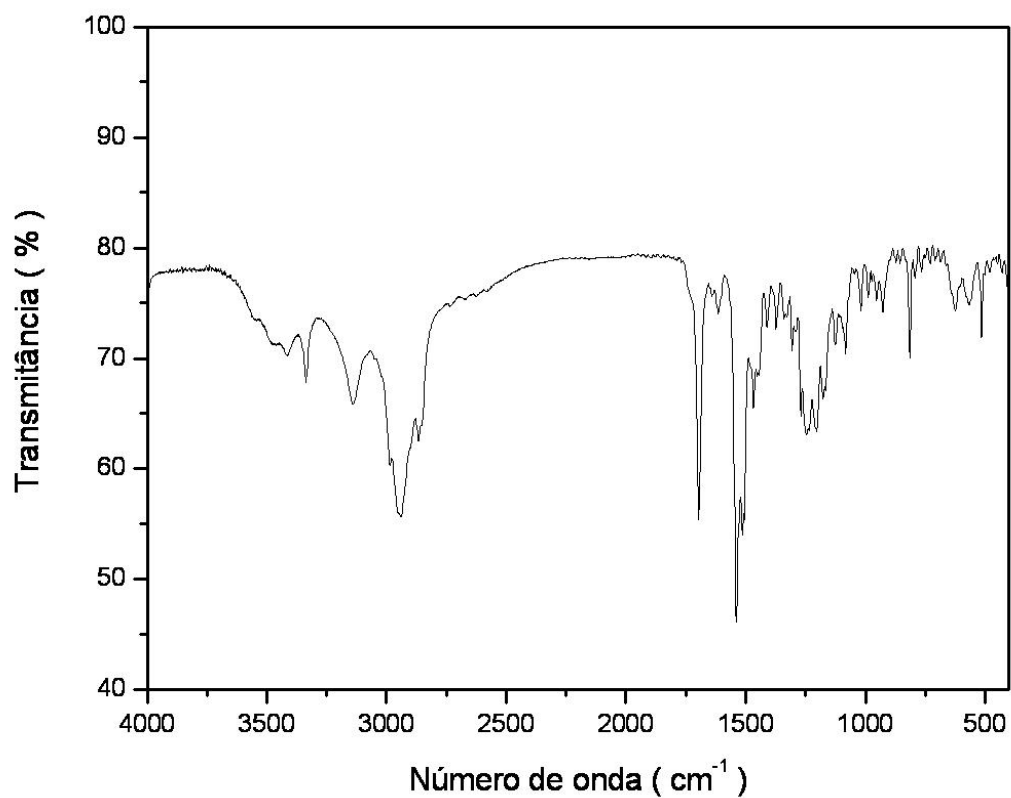


E R NOESY-6 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 47.

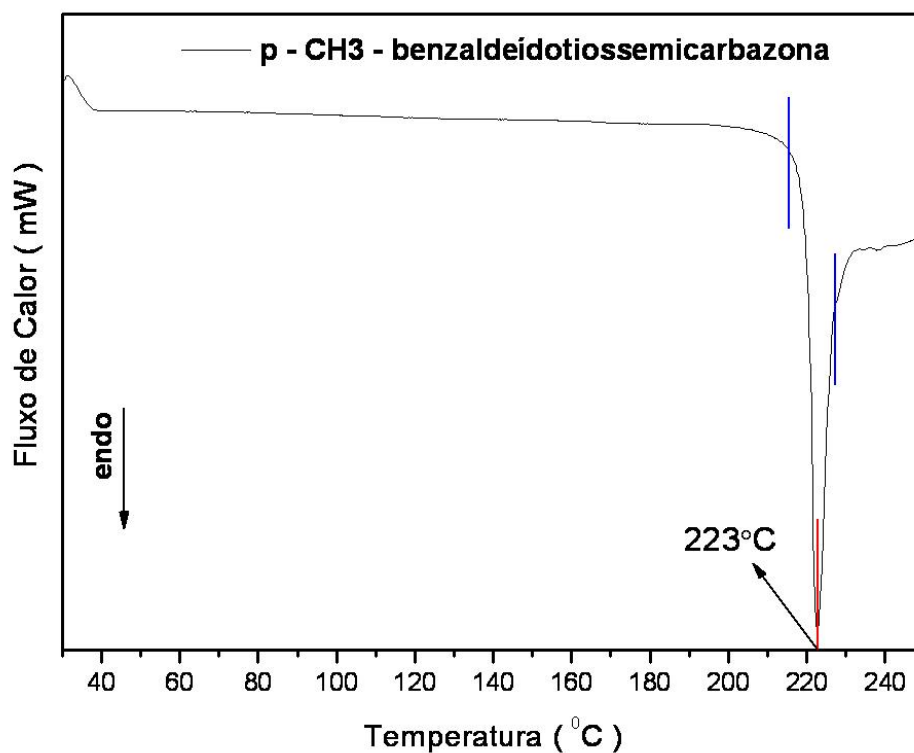


**E M-5.** Espectro de massas (70 eV, TR = 3,39) do composto **47**.





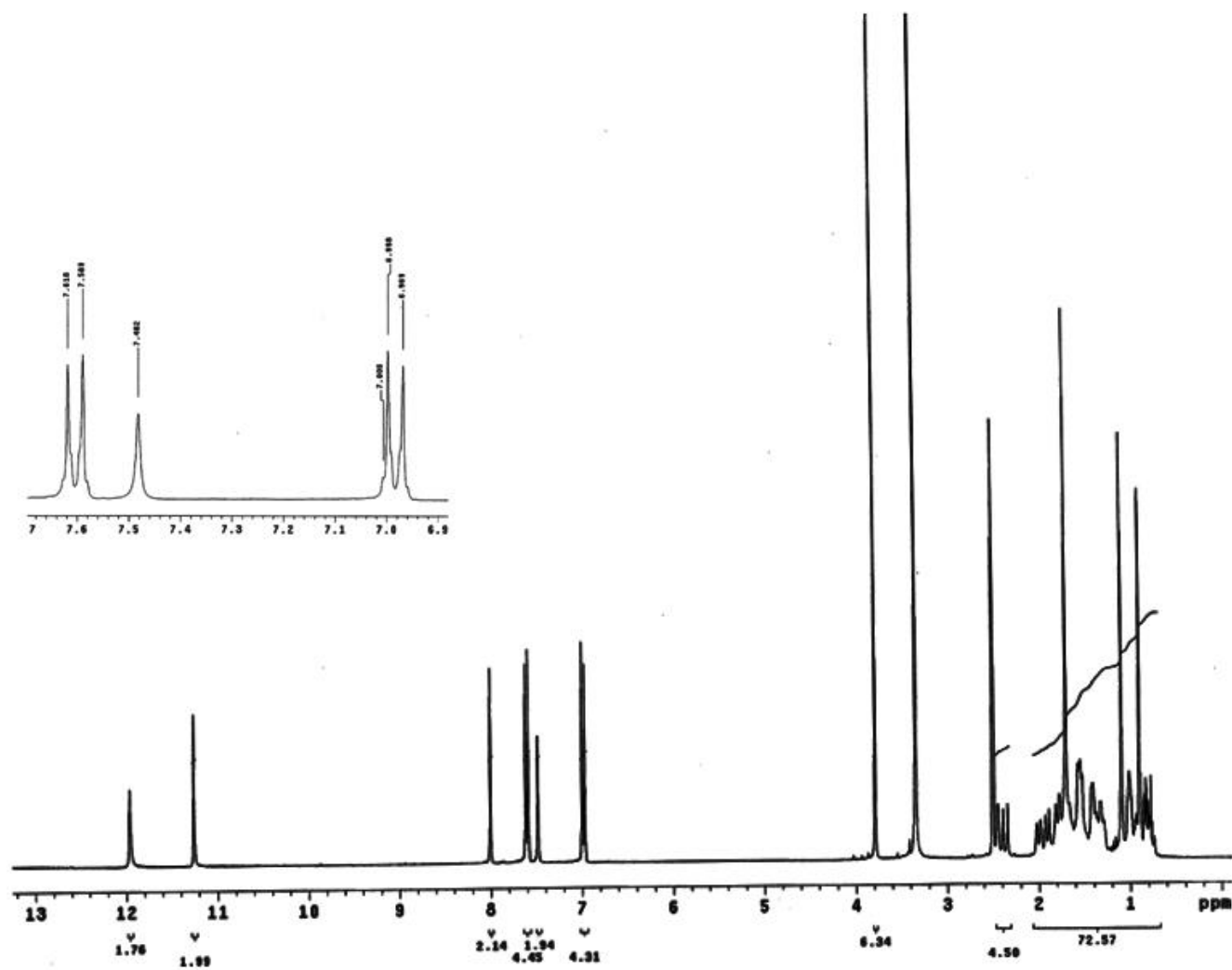
E IV-6. Espectro na região do Infravermelho (pastilha/KBr) do composto **47**.



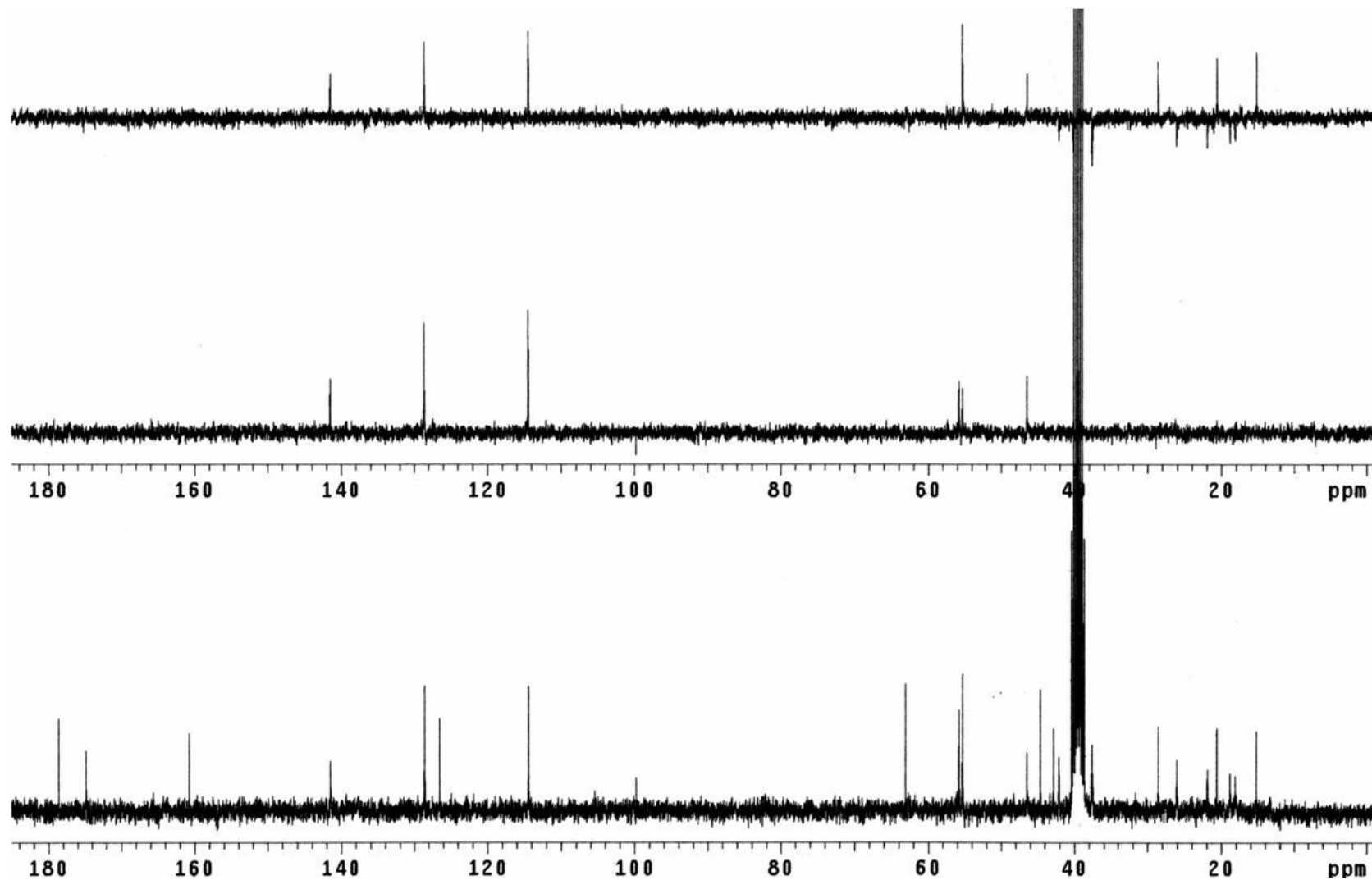
DSC-6. Curva de DSC ( $10\text{ }^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ ,  $50\text{ mLmin}^{-1}\text{ N}_2$ ) do composto **47**.

**Tabela 11.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 48.

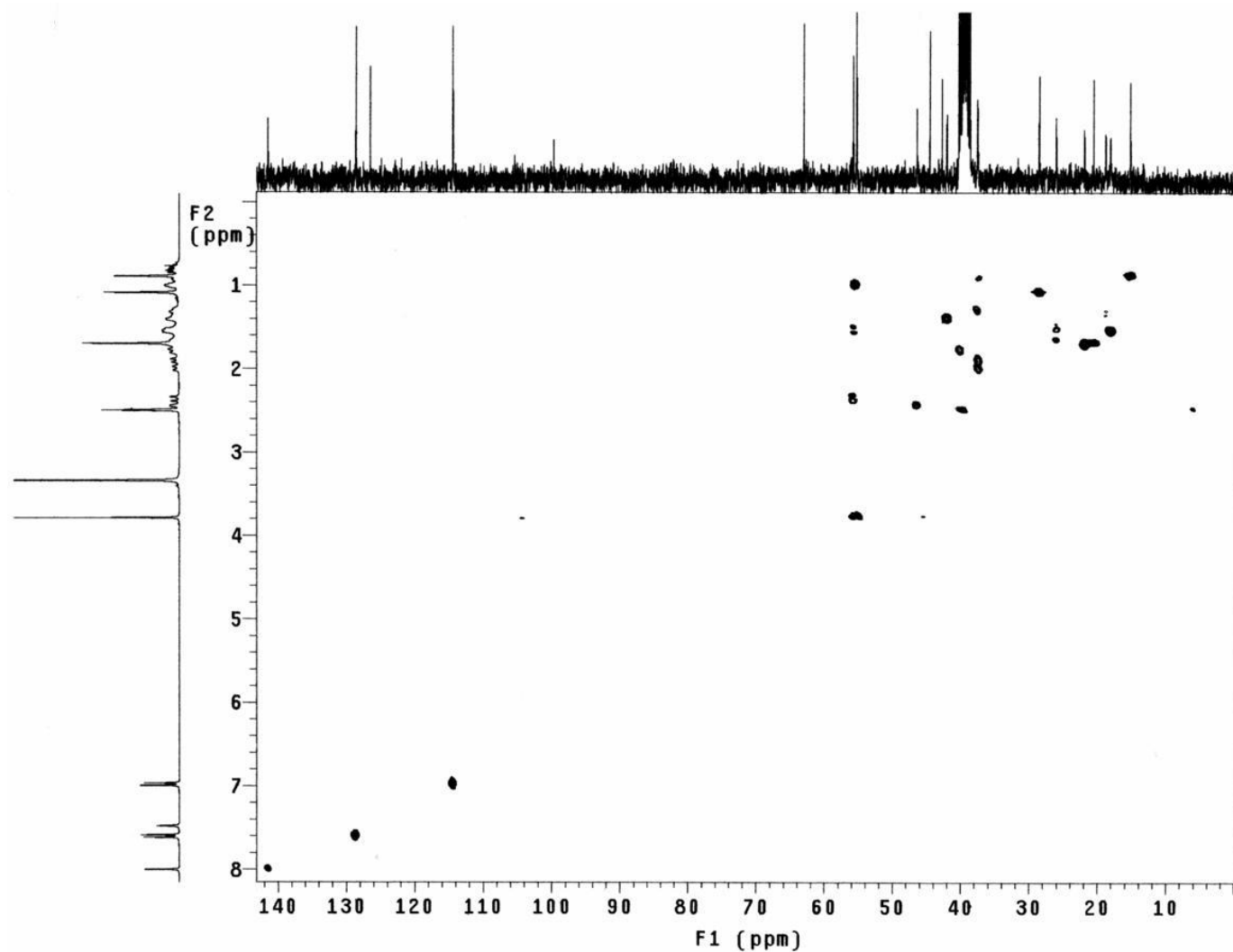
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
1	—	—	—	—
2	—	H <sub>N2</sub> : 11,26 (1H, s)	—	H1''
3	174,8 (C)	—	—	—
4	—	H <sub>N4</sub> : 7,48 (1H, s)	—	H13' e H17'
1'	40,1 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,68 - 0,84 (m)	H1b'	—
		H1b': 1,70 - 1,82 (m)	H1a'	H20'
2'	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,24 - 1,37 (m)	—	—
3'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,86 - 0,92 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 13,2)	H3a'	—
4'	44,6 (C)	—	—	—
5'	55,8 (CH)	H5': 1,01 (m)	H6'	—
6'	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,60 - 1,76 (m)	H5' e H7'	H20'
7'	42,1 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,32 - 1,44 (m)	H6'	—
8'	42,8 (C)	—	—	—
9'	55,3 (CH)	H9': 1,01 (m)	H11'	—
10'	39,1 (C)	—	—	—
11'	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,45 - 1,65 (m)	H9'	—
12'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,20 - 1,32 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,91 (dl, 11,7)	H12a'	—
13'	46,5 (CH)	H13': 2,45 (sl)	H12a'	H <sub>N4</sub> e H17'
14'	26,1 (CH <sub>2</sub> )	H14a': 1,40 - 1,54 (m)	—	—
		H14b': 1,58 - 1,68 (m)	—	—
15'	55,8 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,41 - 1,59 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,27 (dl, 15,0)	H15a'	—
16'	63,1 (C)	—	—	—
17'	20,6 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	H <sub>N4</sub> e H13'
18'	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	—
19'	178,6 (C)	H19': 11,96 (sl)	—	—
20'	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,90 (s)	—	H1b' e H6'
1''	141,5 (CH)	H1'': 8,00 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H3''/7''
2''	126,5 (C)	—	—	—
3''	128,6 (CH)	H3'': 7,60 (d, 8,7)	H4''/6''	H1''
4''	114,4 (CH)	H4'': 6,98 (d, 8,7)	H3''/7''	H8''
5''	160,7 (C)	—	—	—
6''	114,4 (CH)	H6'': 6,98 (d, 8,7)	H3''/7''	H8''
7''	128,6 (CH)	H7'': 7,60 (d, 8,7)	H4''/6''	H1''
8''	55,3 (CH <sub>3</sub> )	H8'': 3,79 (s)	—	H4''/6''



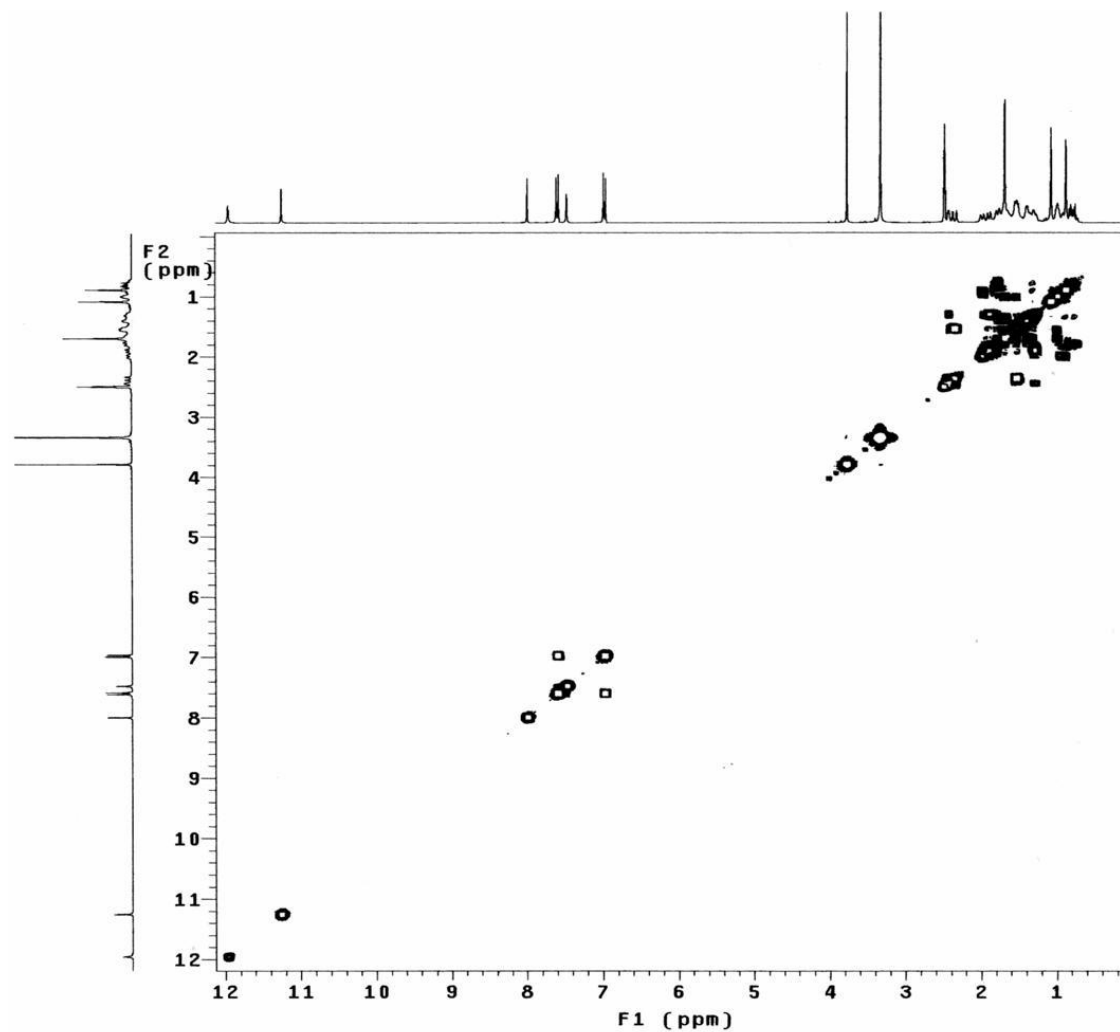
**E R  $^1\text{H}$ -7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **48**.



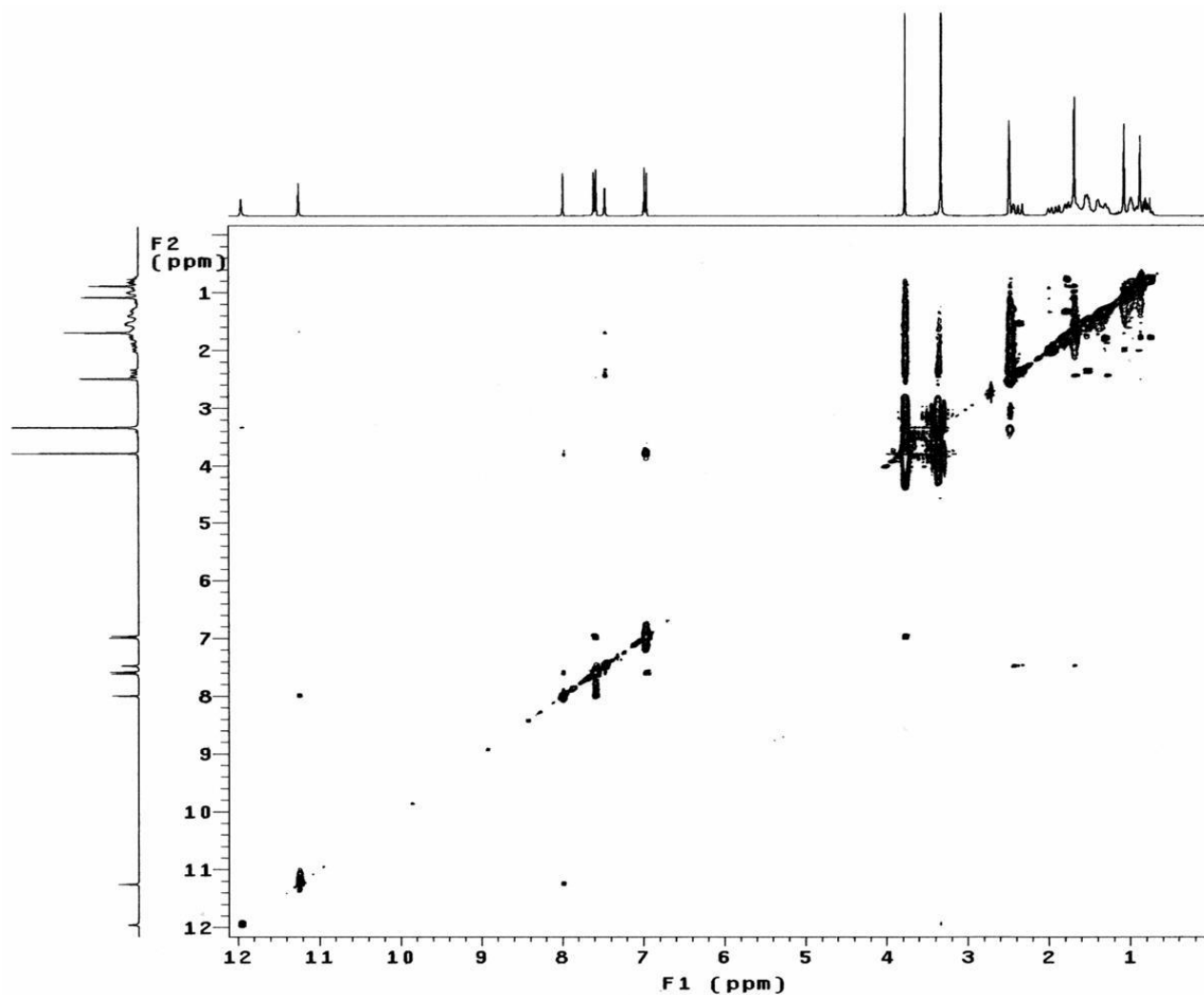
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-7. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ /TMS) do composto **48**.



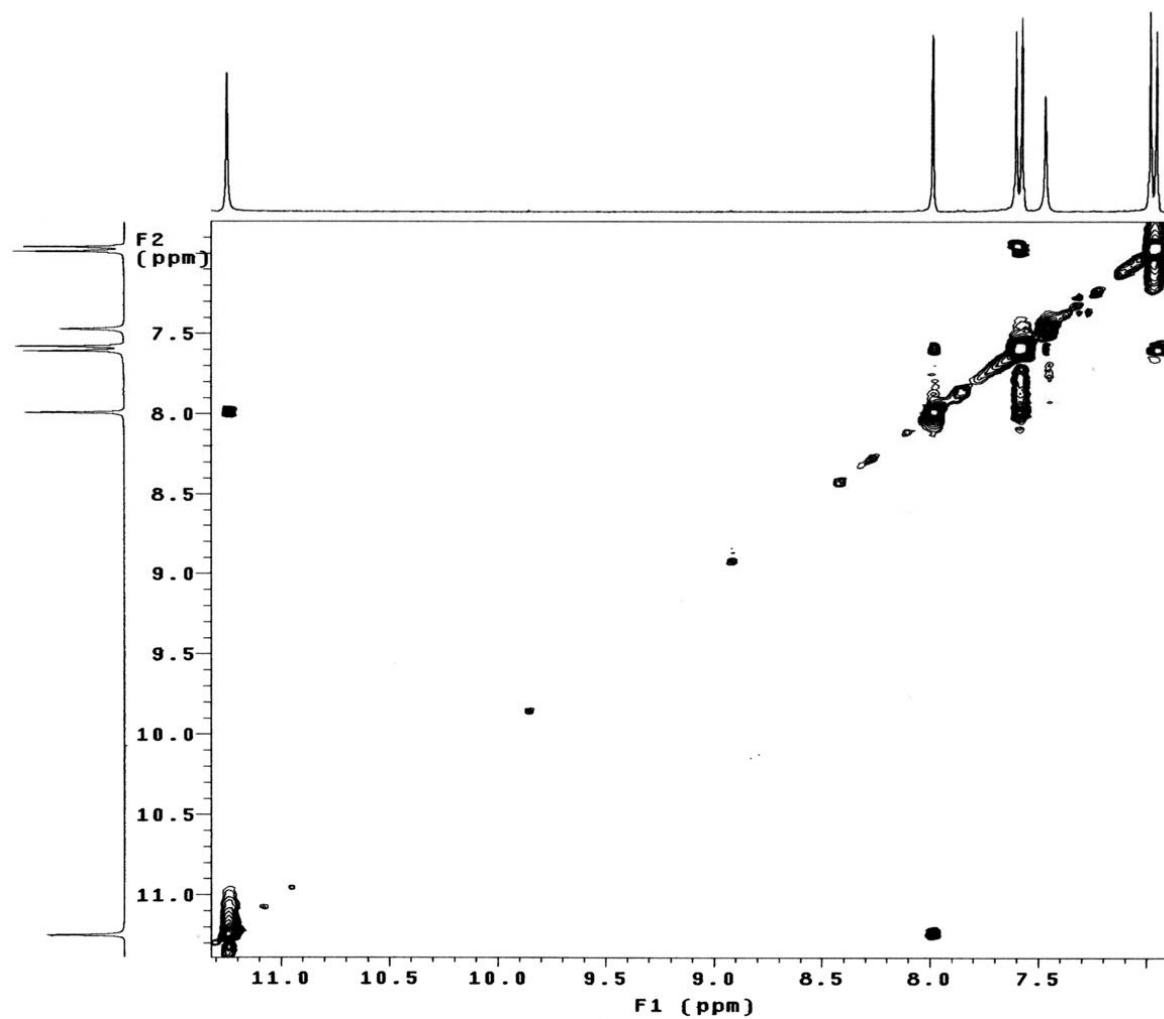
**E R HMQC-7.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **48**.



**E R COSY-7.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **48**.

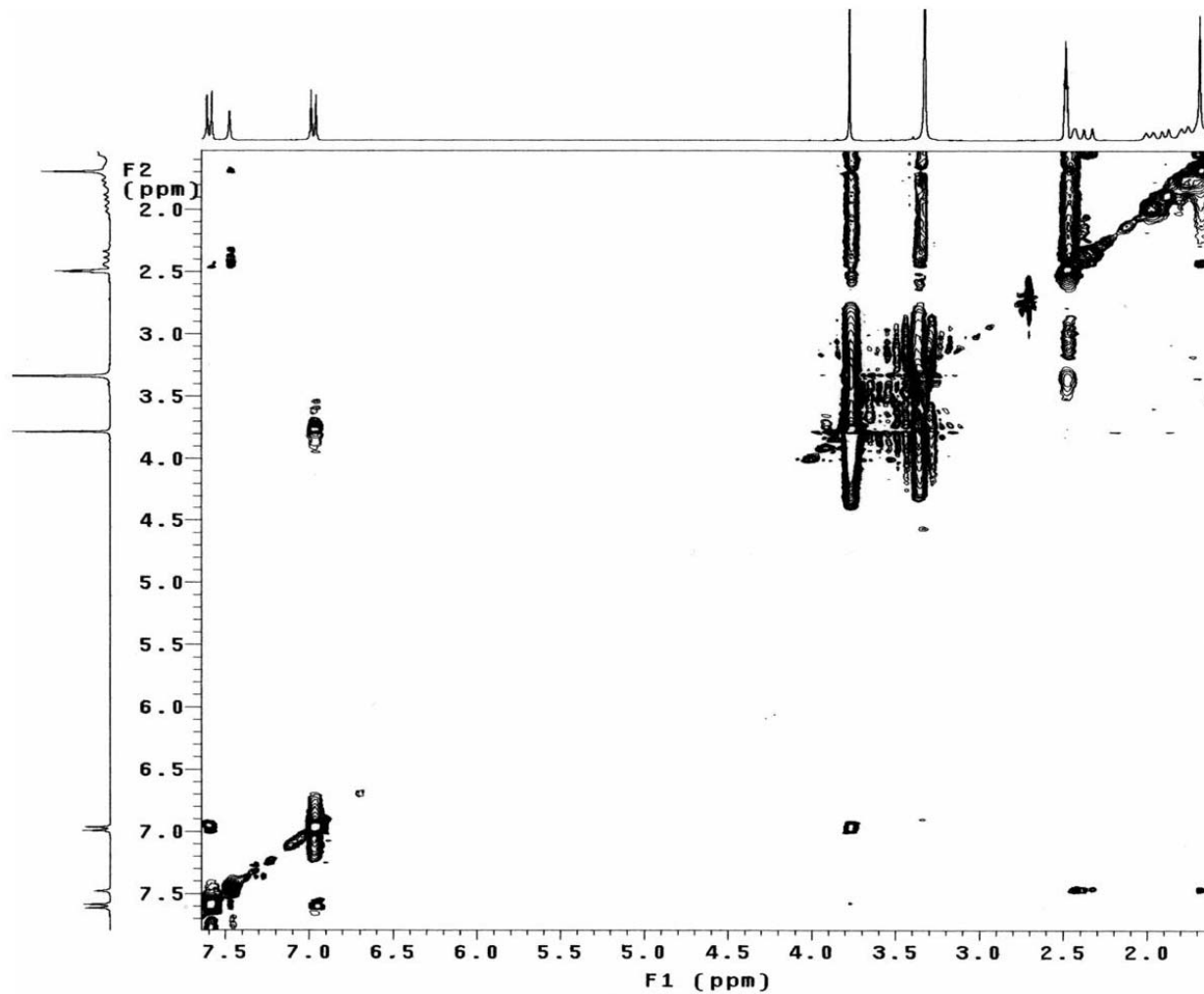


**E R NOESY-7.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **48**.

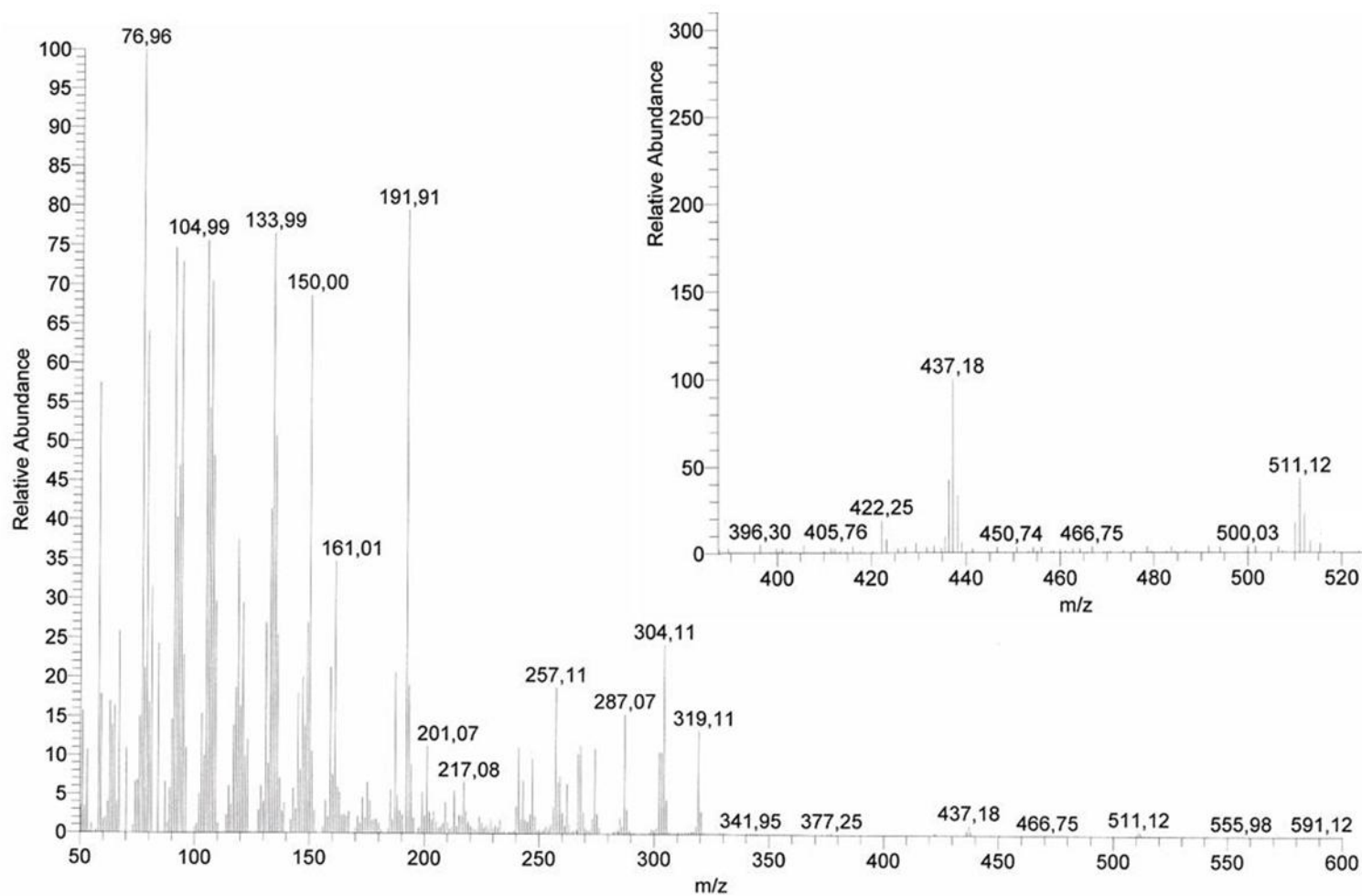


**E R NOESY-7 - Expansão 1.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **48**.

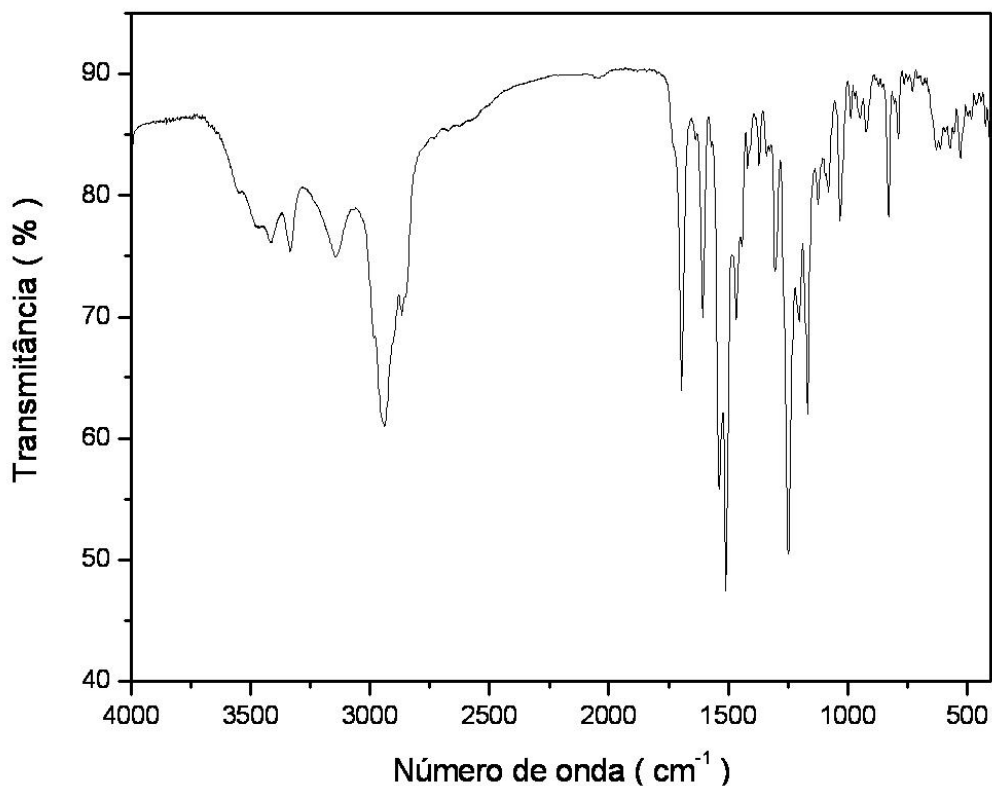




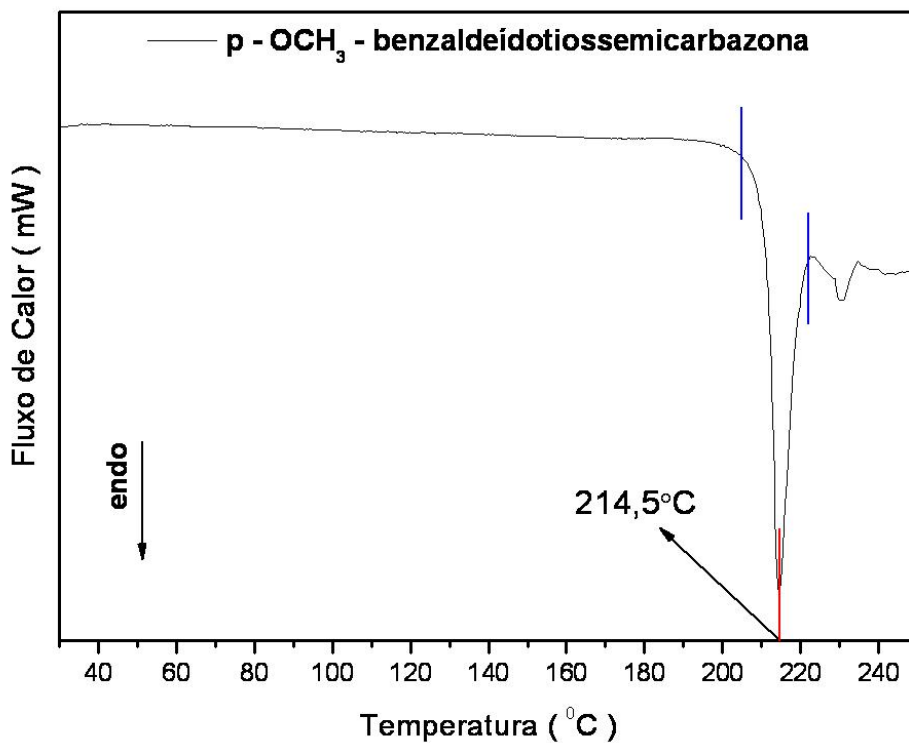
**E R NOESY-7 - Expansão 2.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **48**.



**E M-6.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,79 - 2,83) do composto **48**.



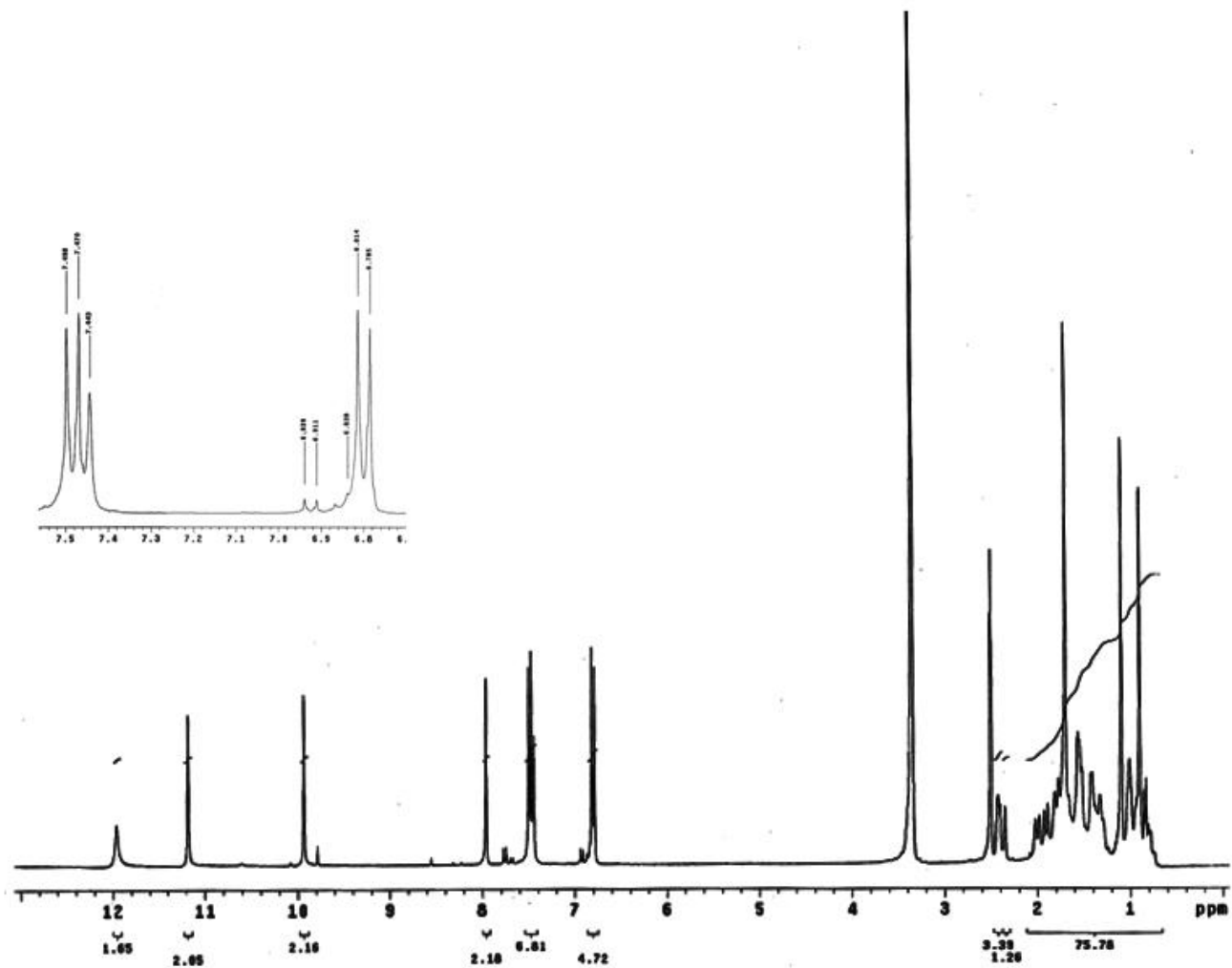
E IV-7. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **48**.



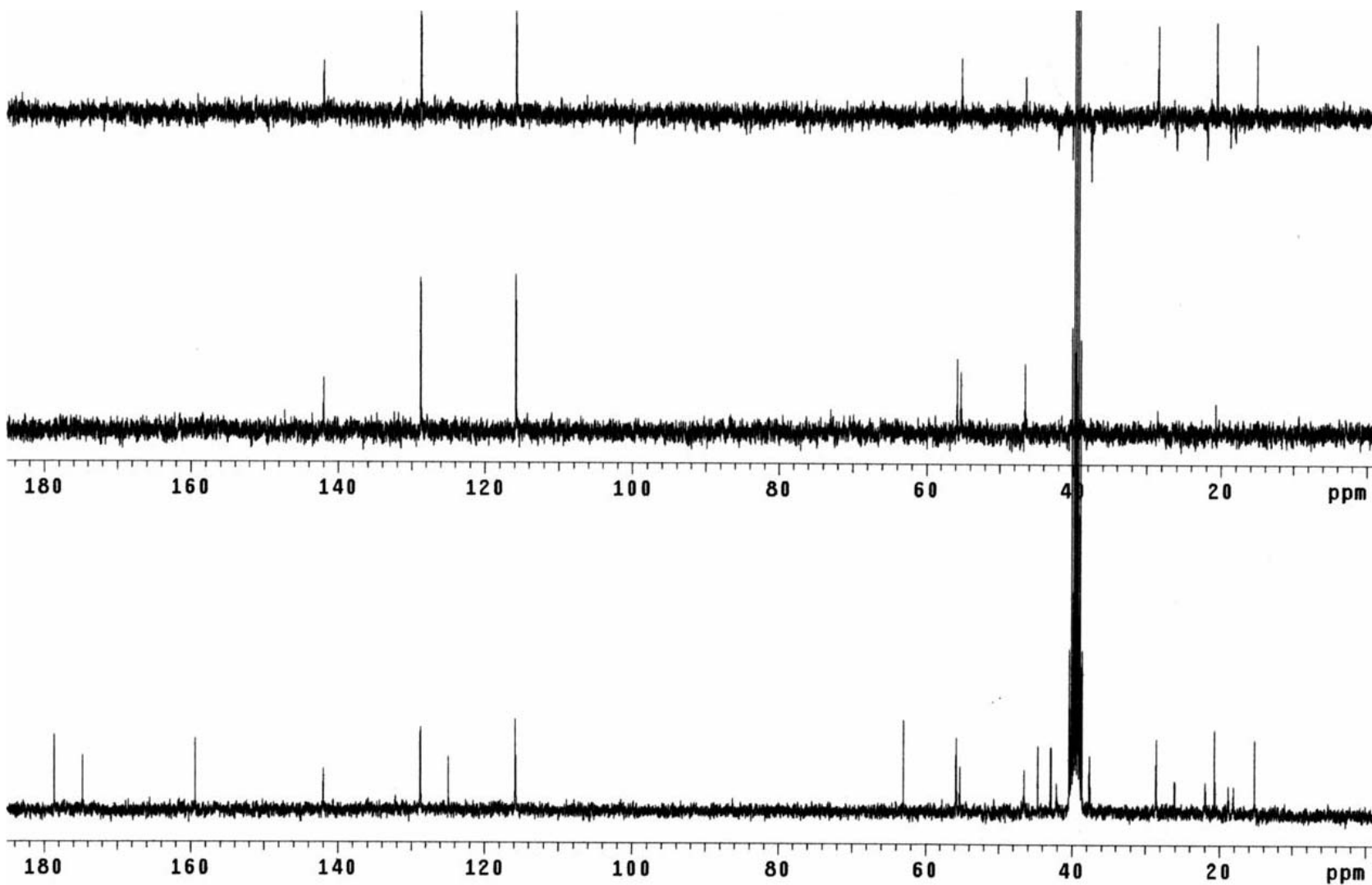
DSC-7. Curva de DSC ( $10\text{ }^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ ,  $50\text{ mLmin}^{-1}\text{ N}_2$ ) do composto **48**.

**Tabela 12.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) para o composto 49.

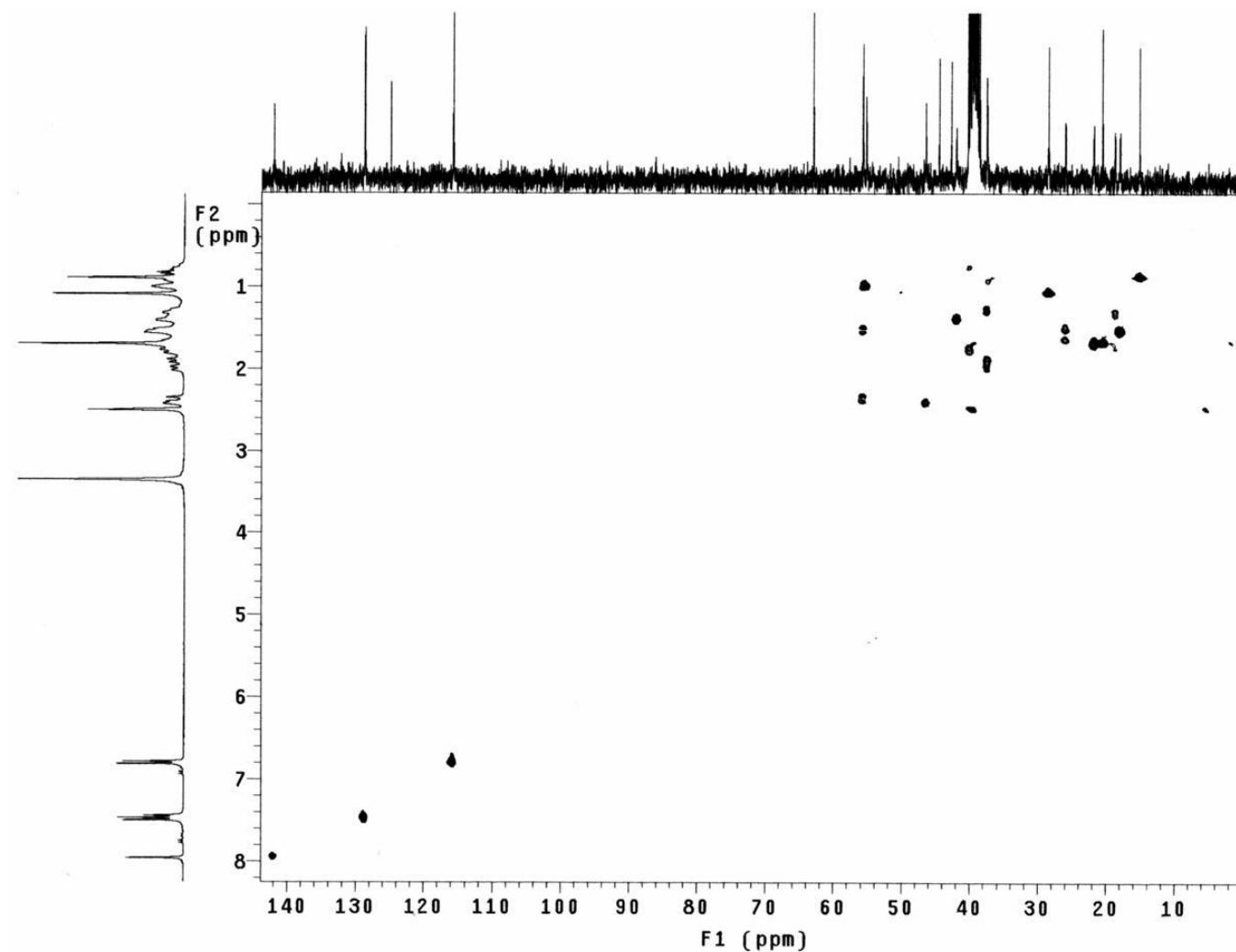
	$\delta_c$ (DEPT)	N: $\delta_H$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1J_{\text{CH}}$ H: $\delta_H$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1J_{\text{HH}}$	NOESY
1	—	—	—	—
2	—	H <sub>N2</sub> : 11,18 (1H, s)	—	H1''
3	174,7 (C)	—	—	—
4	—	H <sub>N4</sub> : 7,44 (1H, s)	—	H12a', H13' e H17'
1'	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,70 - 0,80 (m)	H1b'	—
		H1b': 1,68 - 1,80 (m)	H1a'	—
2'	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,24 - 1,37 (m)	—	—
3'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,88 - 0,98 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,09 (dl, 12,6)	H3a'	—
4'	44,6 (C)	—	—	—
5'	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H6'	—
6'	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,56 - 1,74 (m)	H5' e H7'	—
7'	42,1 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,30 - 1,42 (m)	H6'	—
8'	42,8 (C)	—	—	—
9'	55,3 (CH)	H9': 1,00 (m)	H11'	—
10'	39,1 (C)	—	—	—
11'	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,42 - 1,58 (m)	H9'	—
12'	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,20 - 1,32 (m)	H12b' e H13'	H <sub>N4</sub>
		H12b': 1,91 (dl, 11,7)	H12a'	—
13'	46,5 (CH)	H13': 2,43 (m)	H12a'	H <sub>N4</sub>
14'	26,1 (CH <sub>2</sub> )	H14': 1,40 - 1,66 (m)	—	—
15'	55,8 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,44 - 1,58 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,37 (dl, 15,0)	H15a'	—
16'	63,0 (C)	—	—	—
17'	20,6 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	H <sub>N4</sub>
18'	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	—
19'	178,6 (C)	H19': 11,96 (sl)	—	OH''
20'	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	—
1''	142,0 (CH)	H1'': 7,96 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H3''/7''
2''	124,9 (C)	—	—	—
3''	128,7 (CH)	H3'': 7,48 (d, 8,5)	H4''/6''	H1''
4''	115,8 (CH)	H4'': 6,80 (d, 8,5)	H3''/7''	—
5''	159,4 (C)	—	—	—
6''	115,8 (CH)	H6'': 6,80 (d, 8,5)	H3''/7''	—
7''	128,7 (CH)	H7'': 7,48 (d, 8,5)	H4''/6''	H1''
OH''	—	OH'': 9,93 (s)	—	H19'



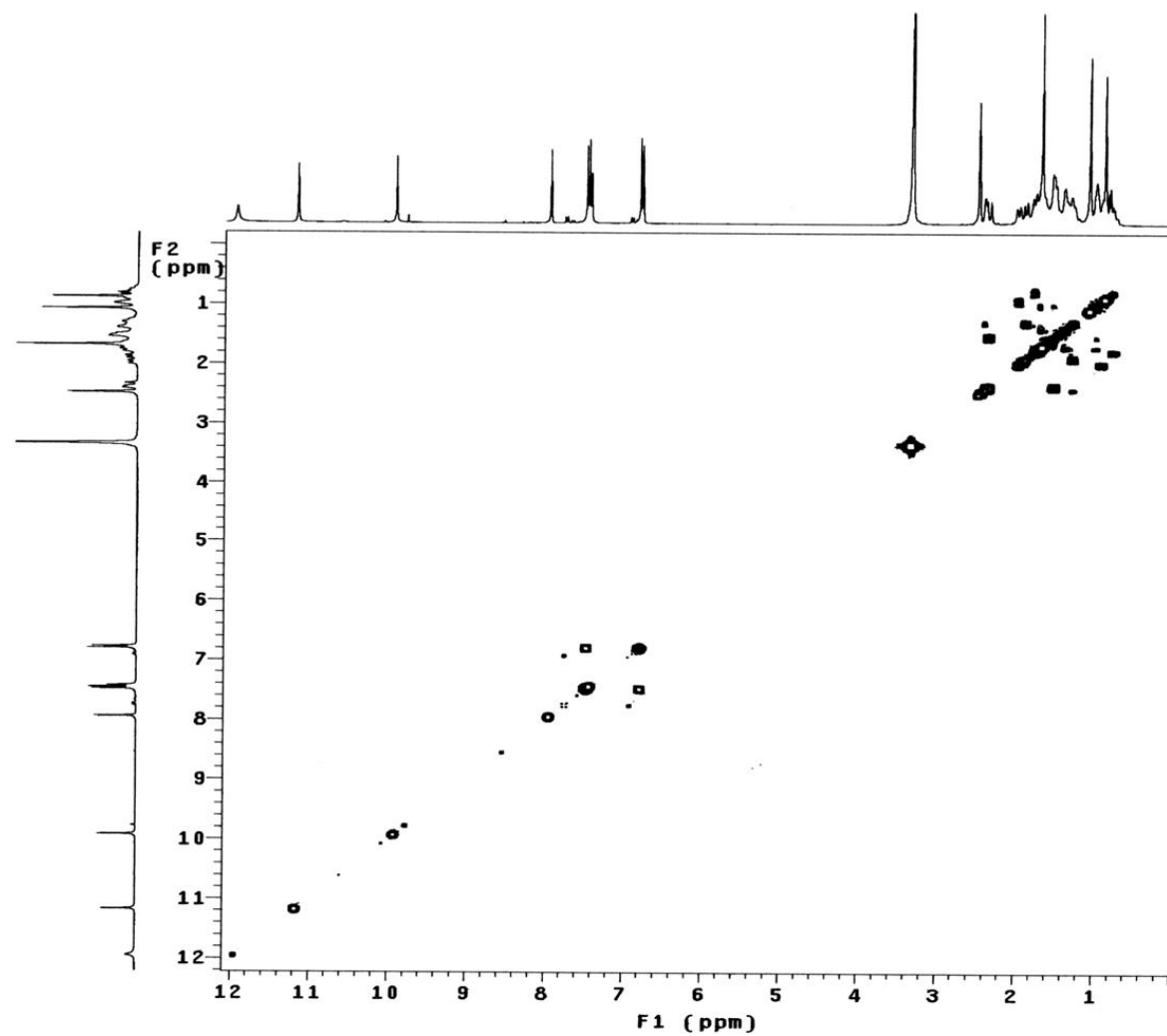
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **49**.



E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-8. Espectro na de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **49**.

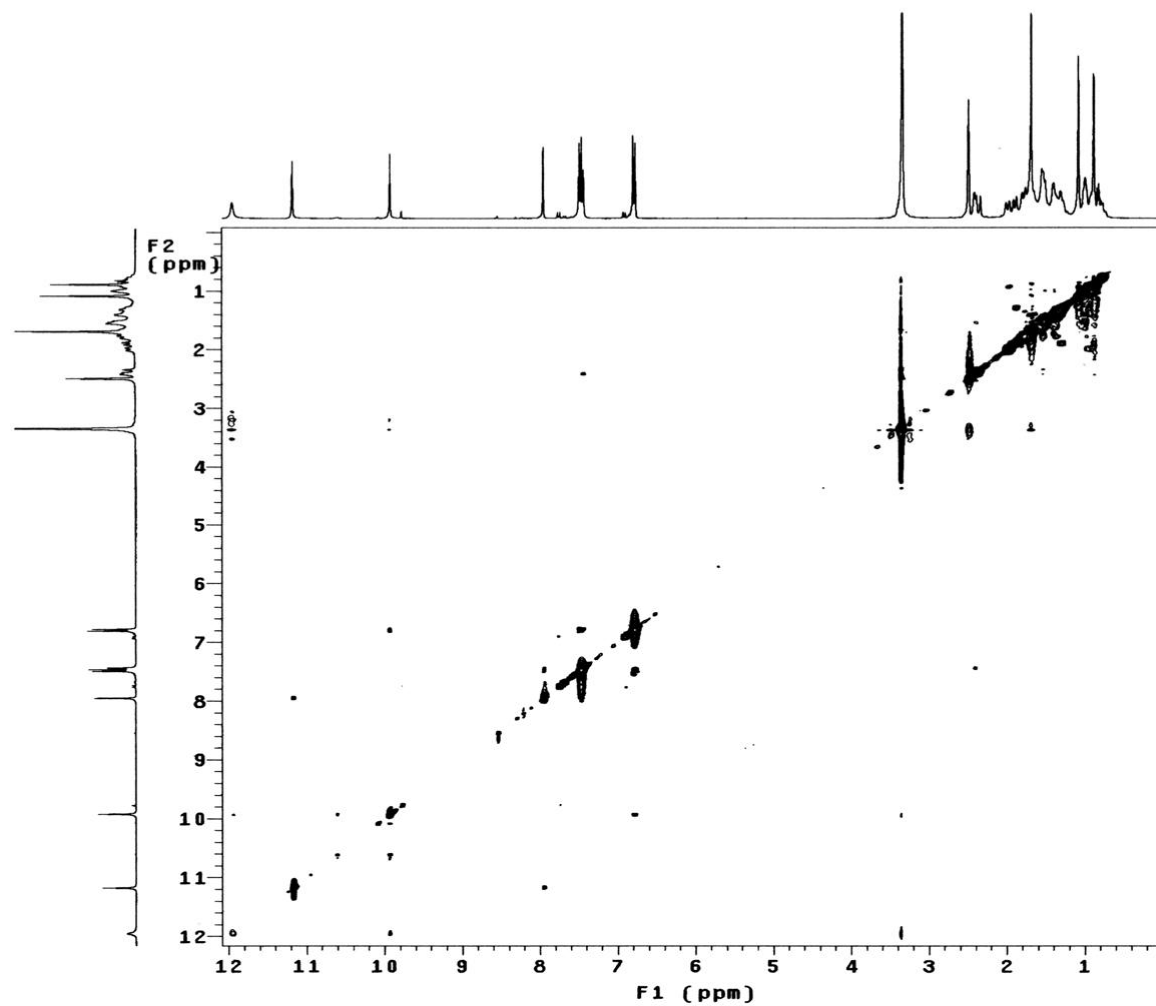


**E R HMQC-8.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **49**.

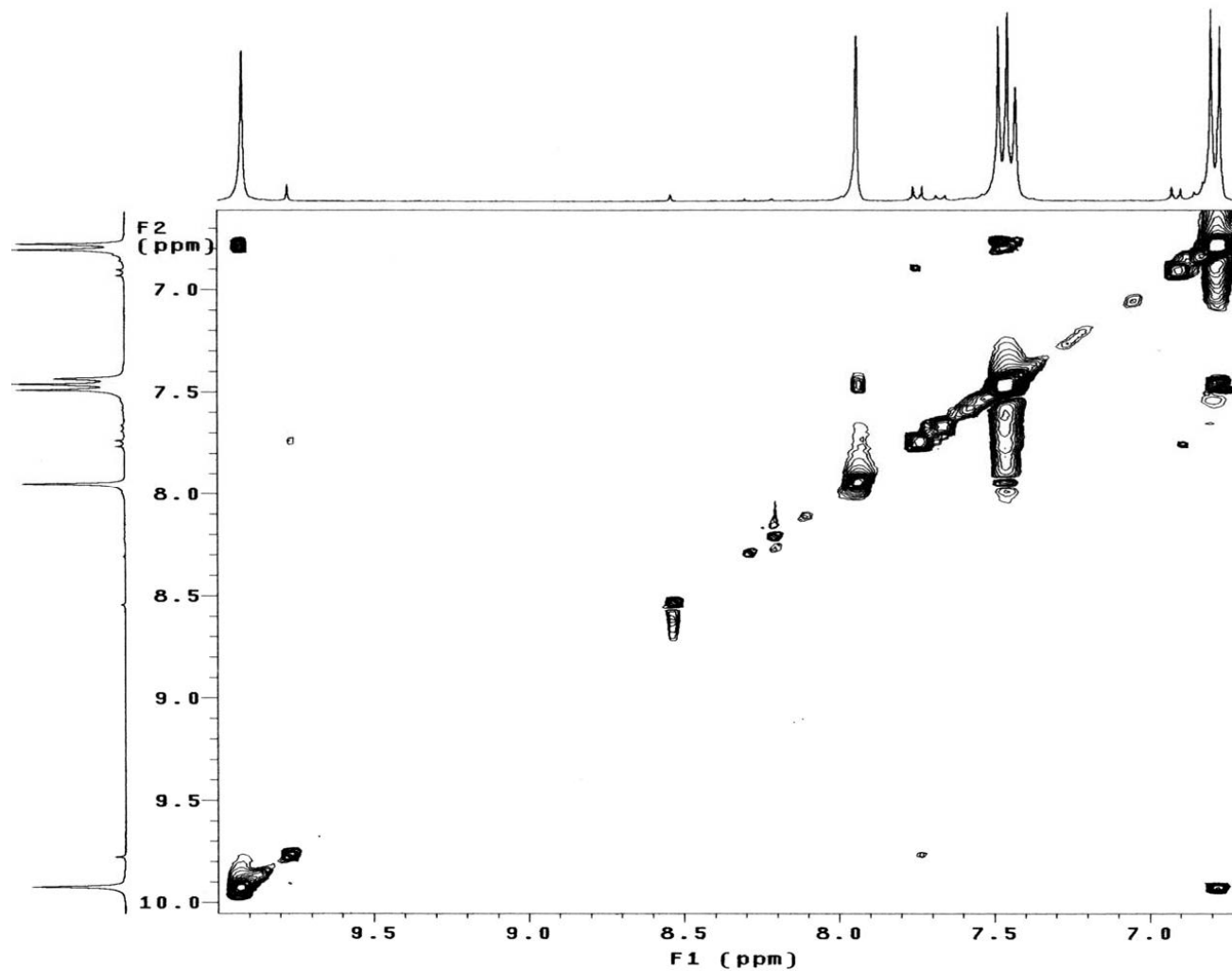


**E R COSY-8.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **49**.

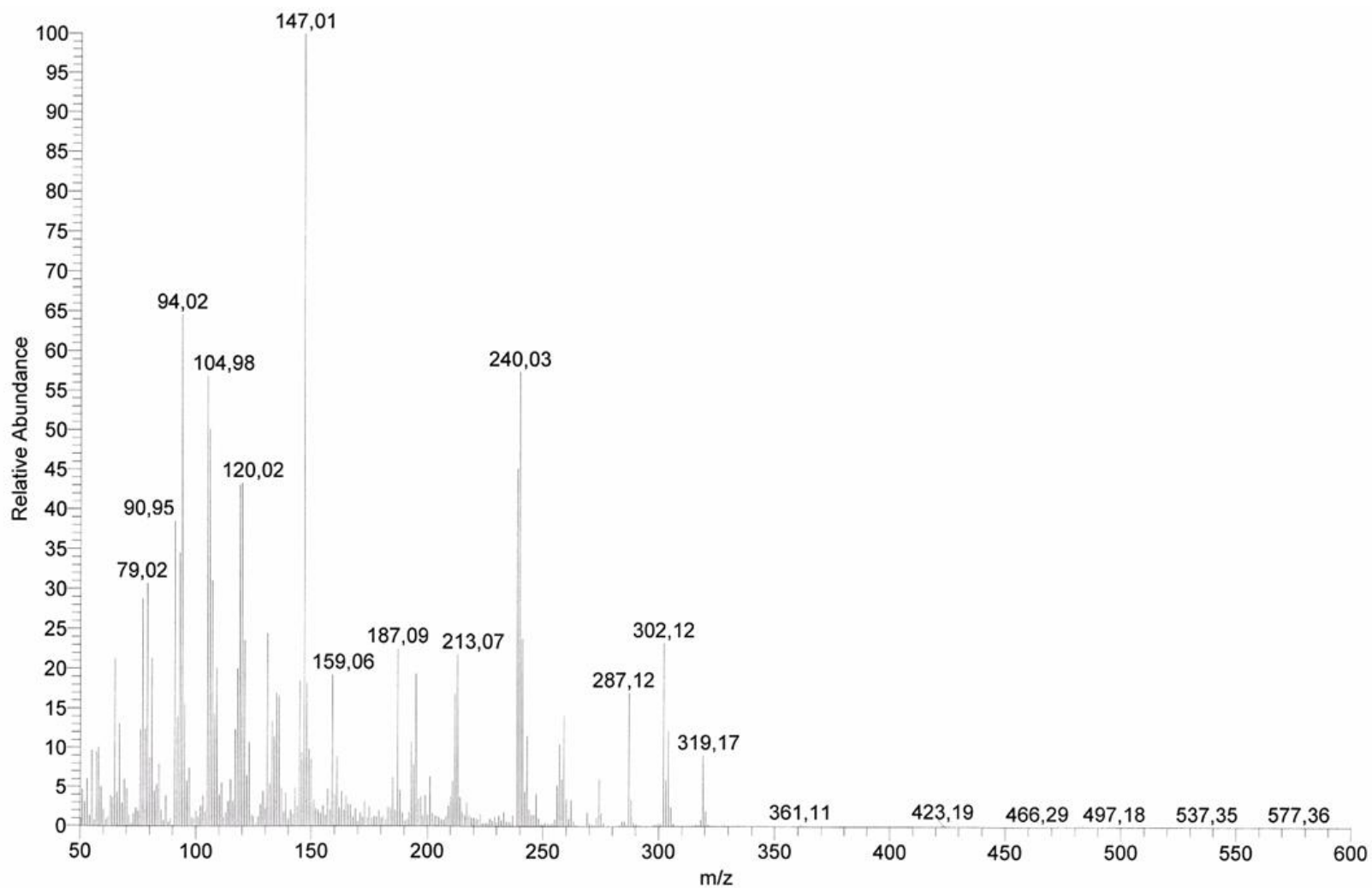




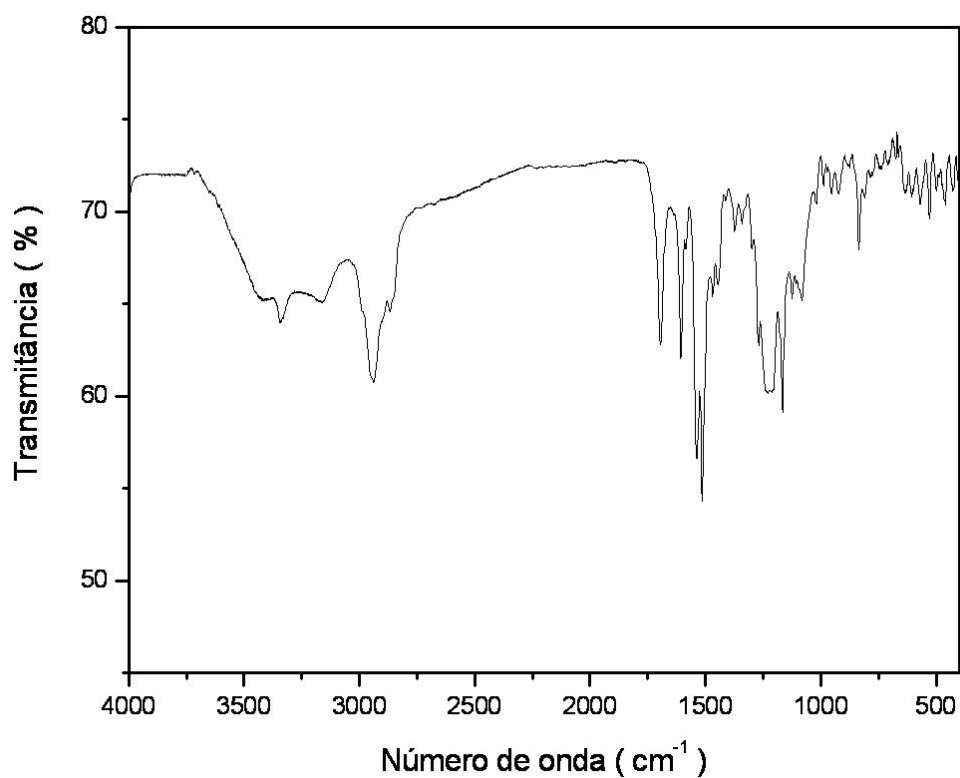
**E R NOESY-8.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **49**.



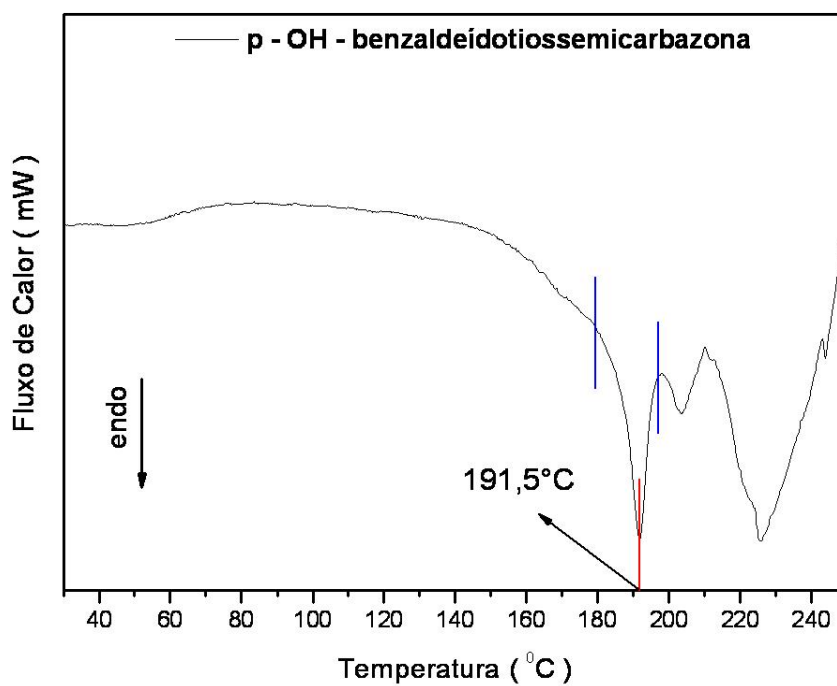
**E R NOESY-8 - Expansão.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **49**.



**E M-7.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,80 - 2,86) do composto **49**.



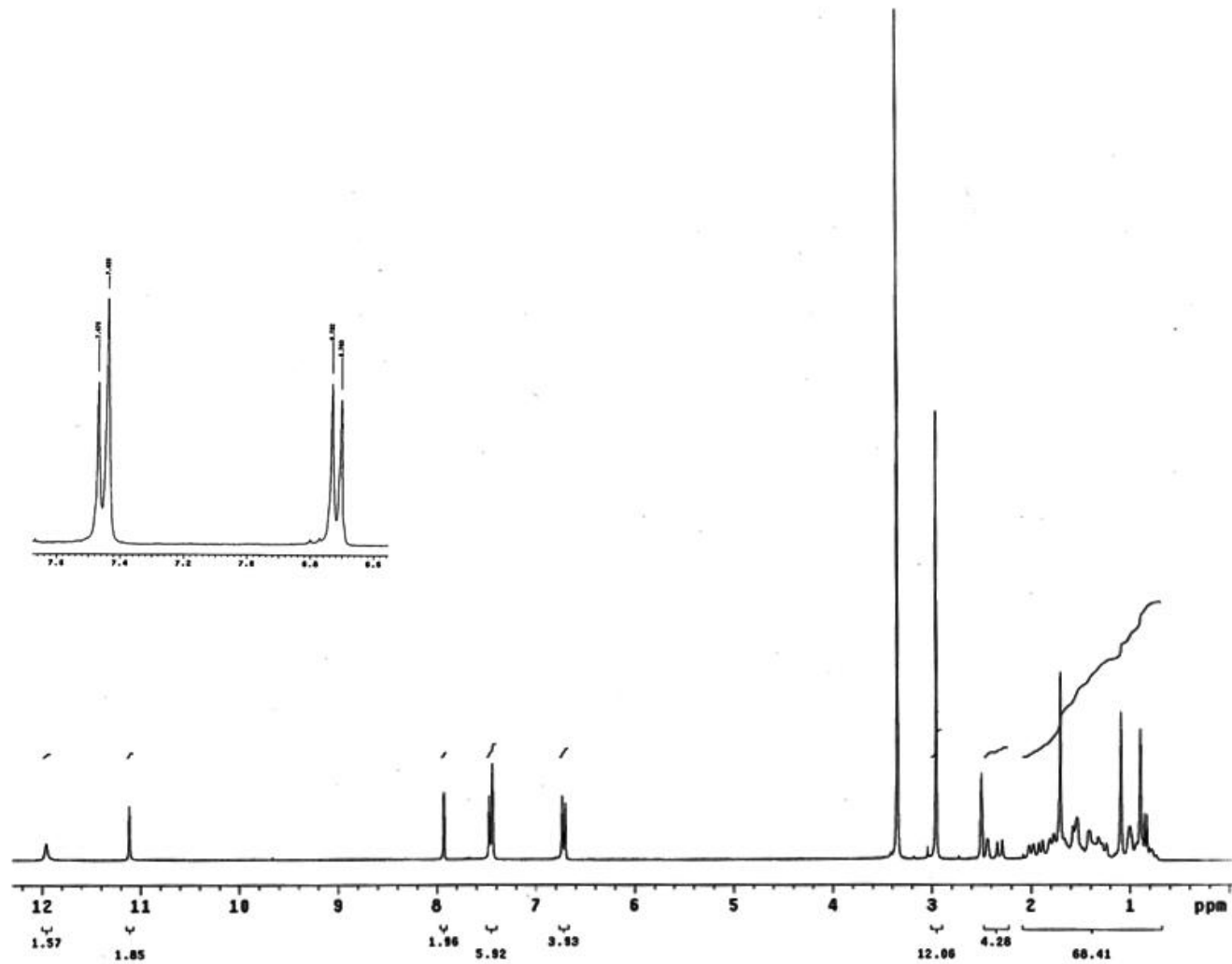
E IV-8. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **49**.



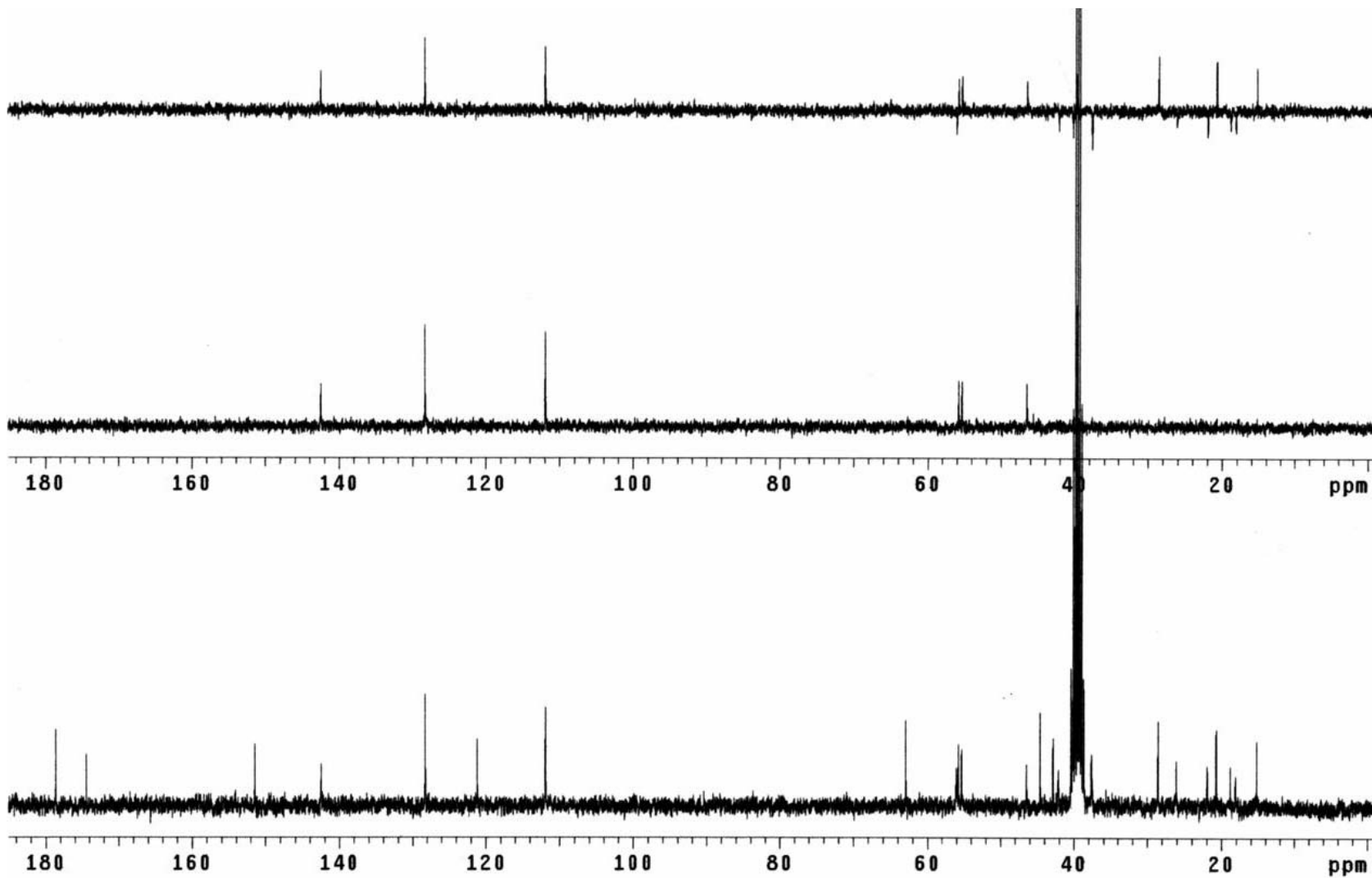
DSC-8. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto **49**.

**Tabela 13.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) para o composto **50**.

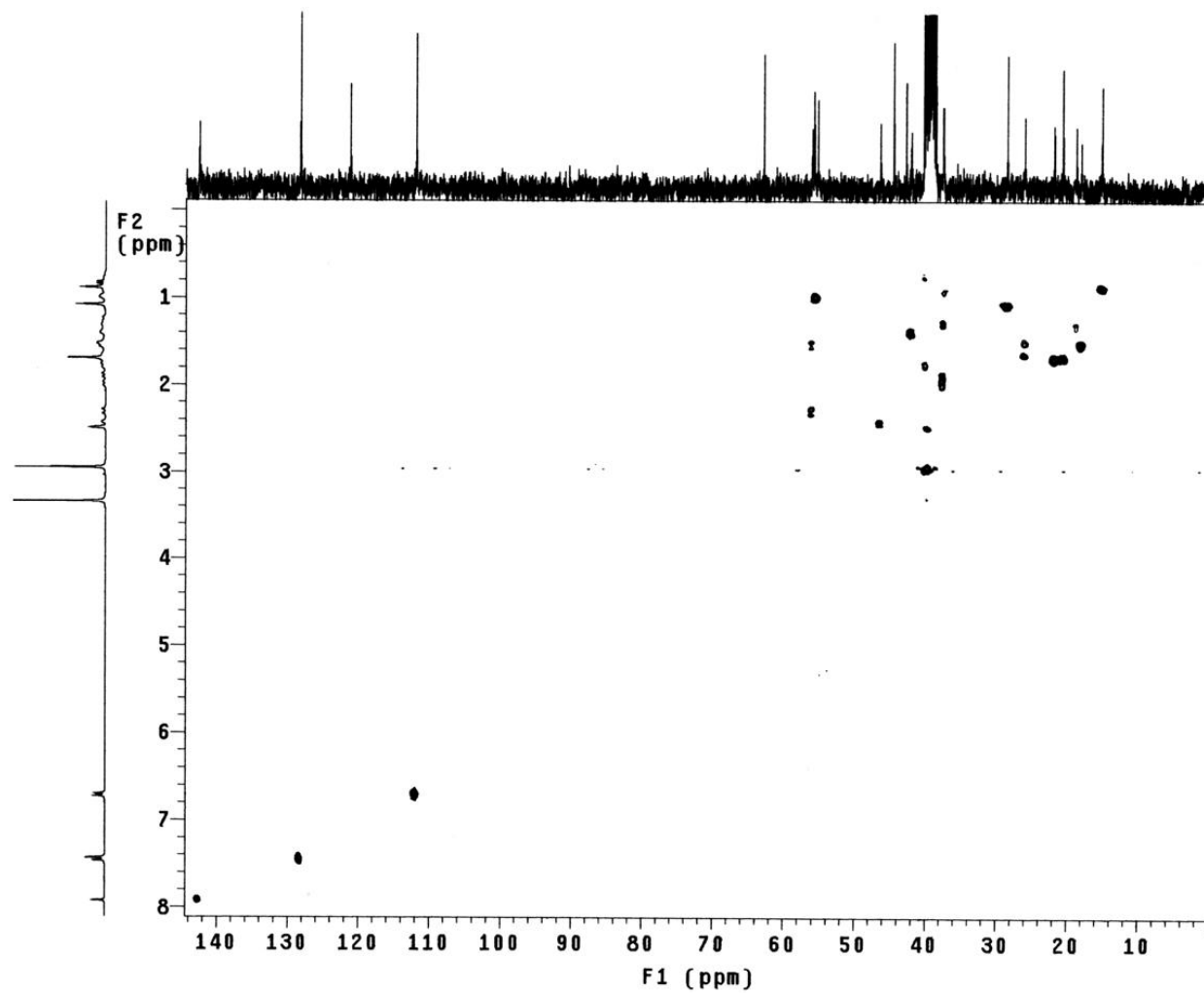
	$\delta_c$ (DEPT)	N: $\delta_H$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1J_{\text{CH}}$ H: $\delta_H$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1J_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,11 (1H, s)	—	H1''
<b>3</b>	174,4 (C)	—	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,44 (1H, s)	—	—
<b>1'</b>	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,70 - 0,88 (m)	H1b'	—
		H1b': 1,70 - 1,80 (m)	H1a'	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,23 - 1,36 (m)	—	—
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,92 - 1,00 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,9)	H3a'	—
<b>4'</b>	44,6 (C)	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,60 - 1,74 (m)	H5' e H7'	—
<b>7'</b>	42,1 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,30 - 1,46 (m)	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	—	—
<b>9'</b>	55,3 (CH)	H9': 1,00 (m)	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,43 - 1,62 (m)	H9'	—
<b>12'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,22 - 1,30 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,90 (dl, 11,4)	H12a'	—
<b>13'</b>	46,4 (CH)	H13': 2,44 (sl)	H12a'	—
<b>14'</b>	26,1 (CH <sub>2</sub> )	H14': 1,41 - 1,55 (m)	—	—
		H14': 1,57 - 1,68 (m)	—	—
<b>15'</b>	56,0 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,45 - 1,58 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,32 (dl, 15,0)	H15a'	—
<b>16'</b>	62,9 (C)	—	—	—
<b>17'</b>	20,7 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	—
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	—
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,96 (sl)	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	—
<b>1''</b>	142,5 (CH)	H1'': 7,93 (s)	—	H <sub>N2</sub>
<b>2''</b>	121,2 (C)	—	—	—
<b>3''</b>	128,3 (CH)	H3'': 7,45 (d, 9,0)	H4''/6''	—
<b>4''</b>	111,9 (CH)	H4'': 6,72 (d, 9,0)	H3''/7''	—
<b>5''</b>	151,4 (C)	—	—	—
<b>6''</b>	111,9 (CH)	H6'': 6,72 (d, 9,0)	H3''/7''	—
<b>7''</b>	128,3 (CH)	H7'': 7,45 (d, 9,0)	H4''/6''	—
<b>8''</b>	38,0 (CH <sub>3</sub> )	H8'': 2,96 (s)	—	H4''/H6''
<b>9''</b>	38,0 (CH <sub>3</sub> )	H9'': 2,96 (s)	—	H4''/H6''



ER  $^1\text{H}$ -9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **50**.

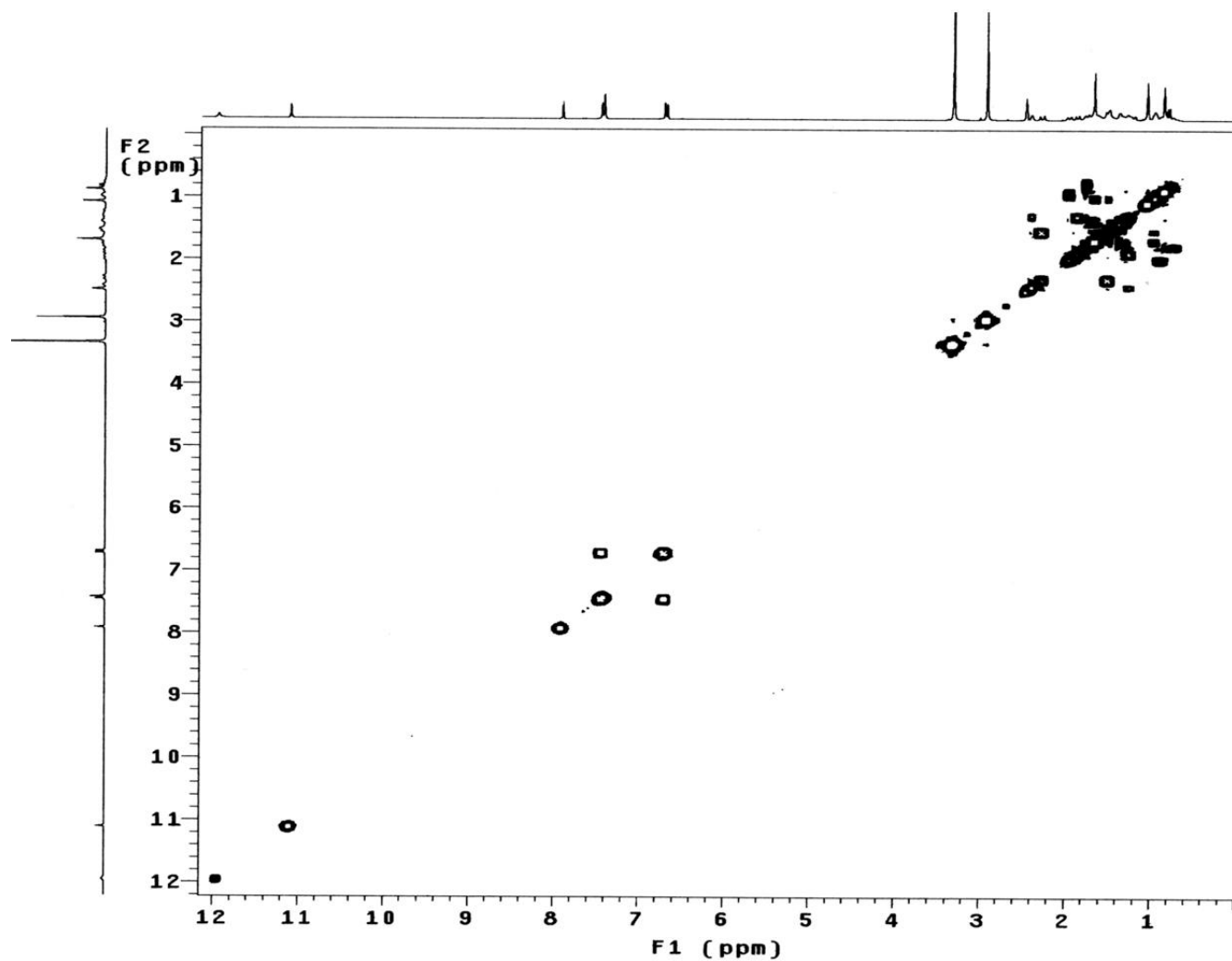


E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (300,06 MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **50**.

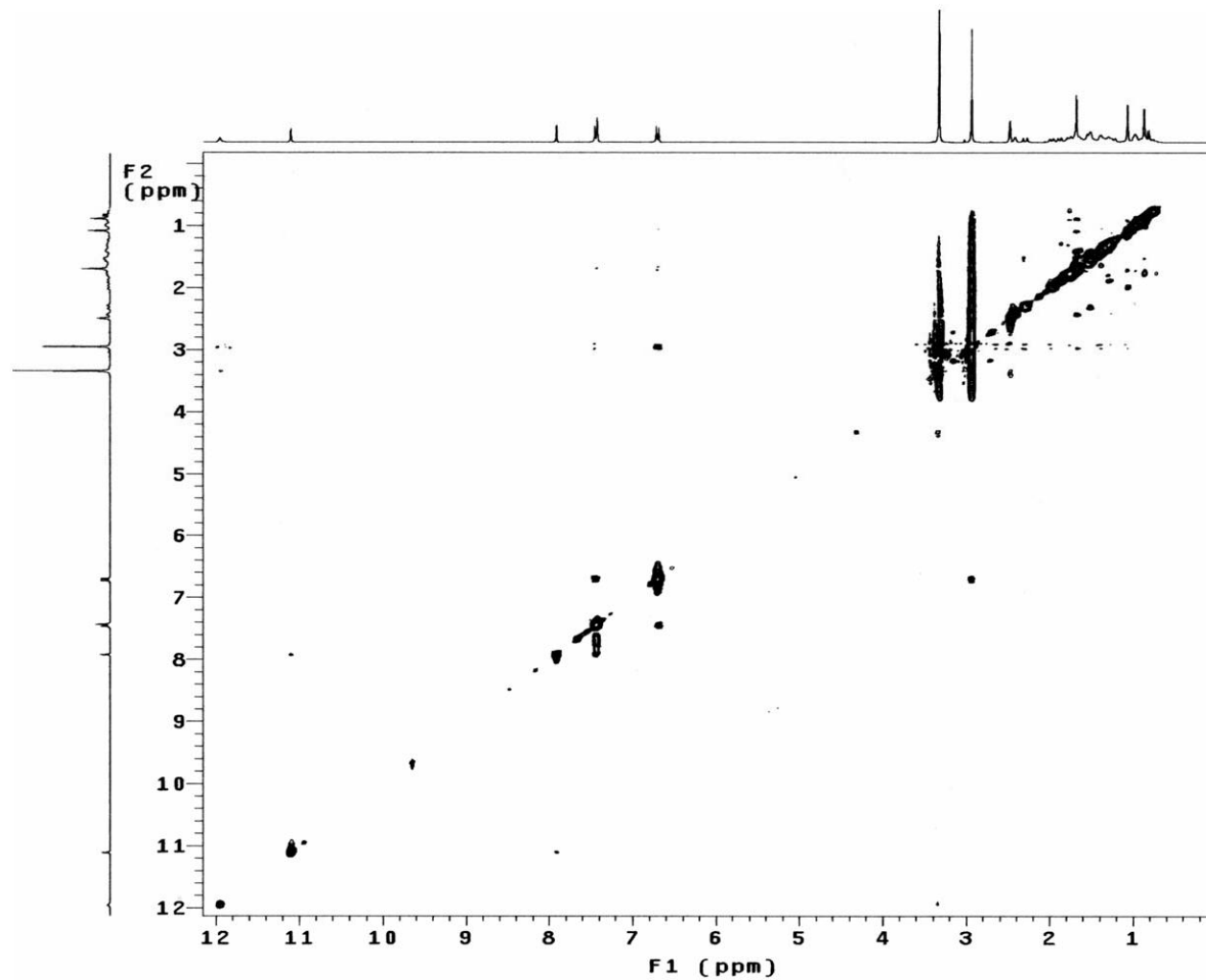


**E R HMQC-9.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **50**.

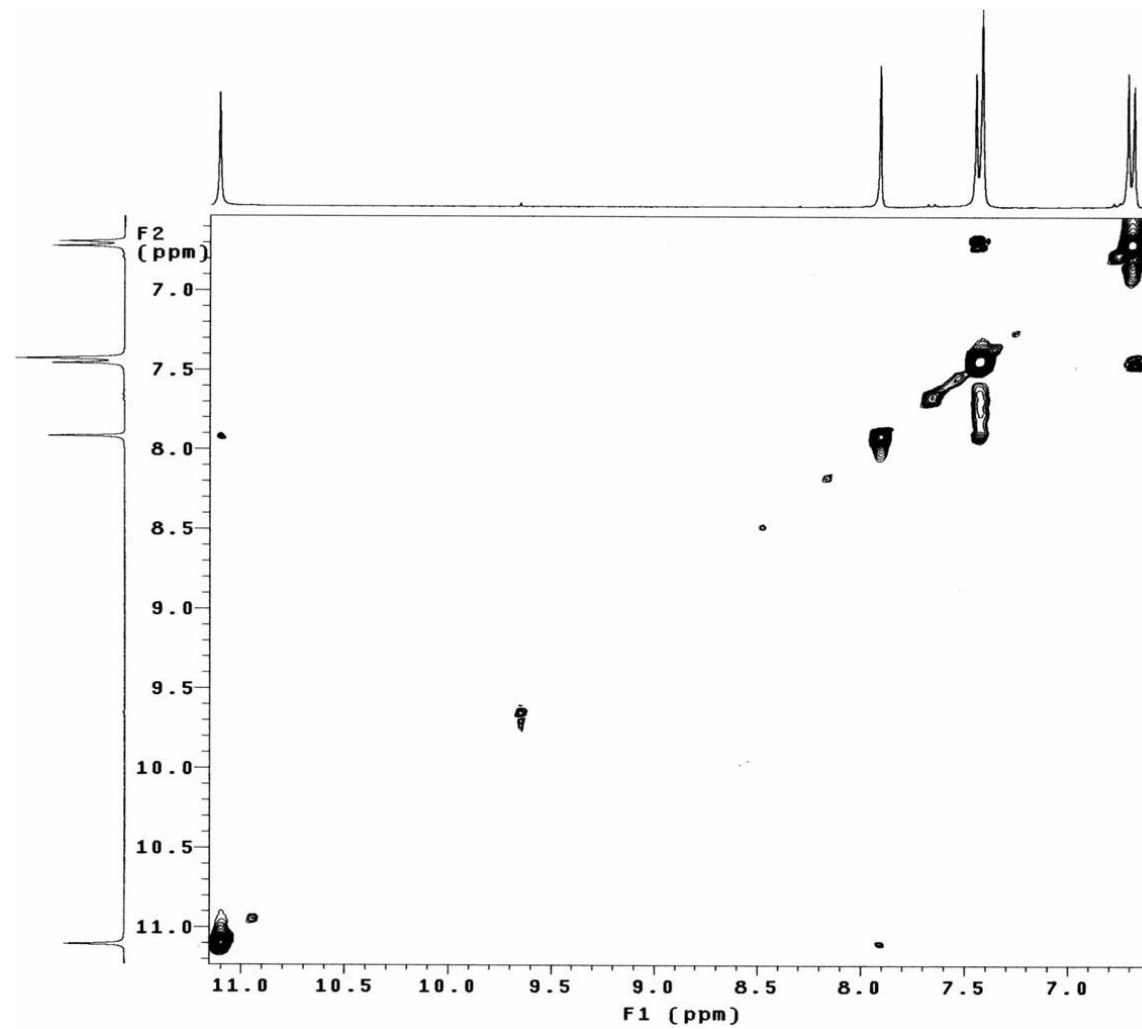




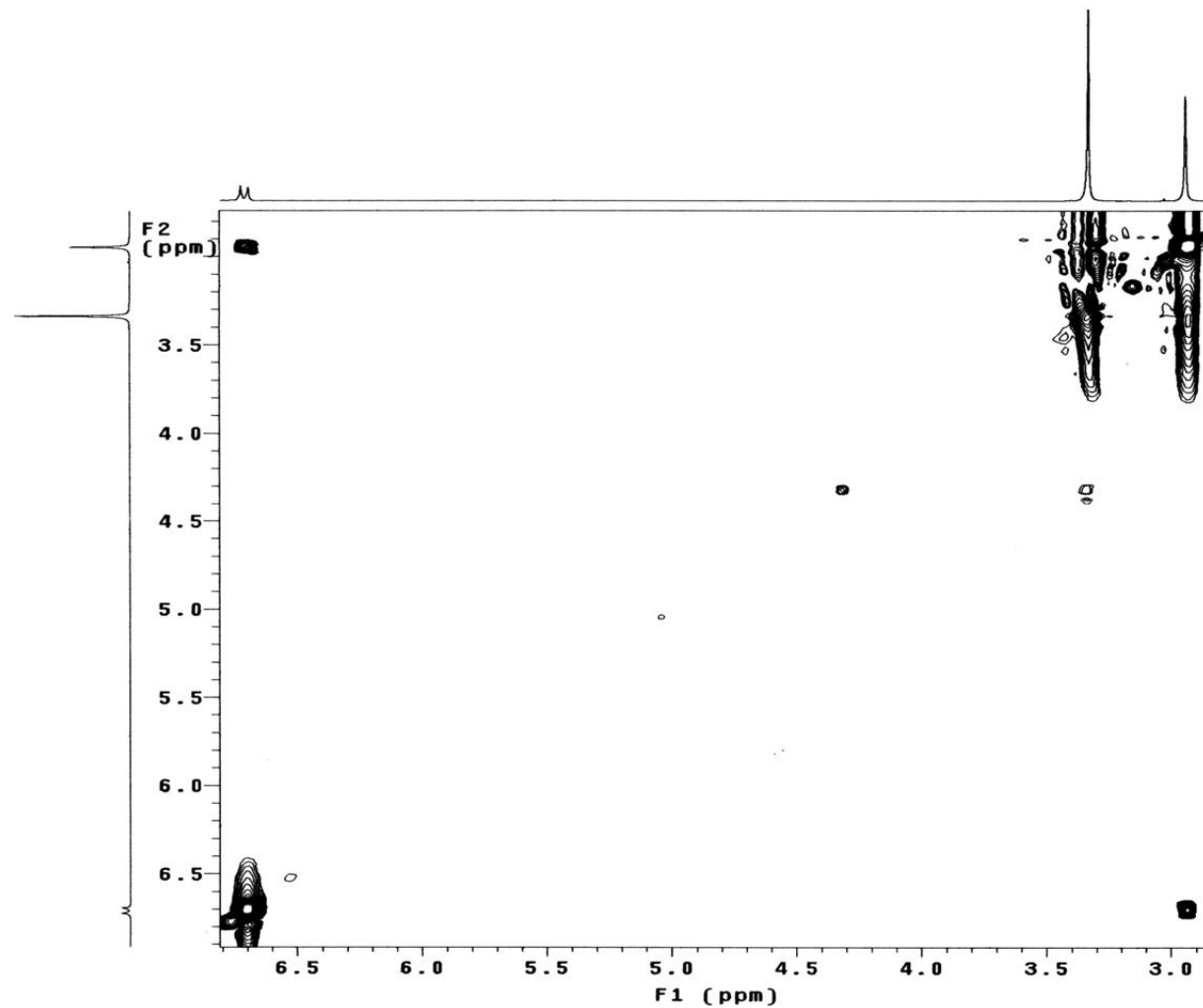
E R COSY-9. Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **50**.



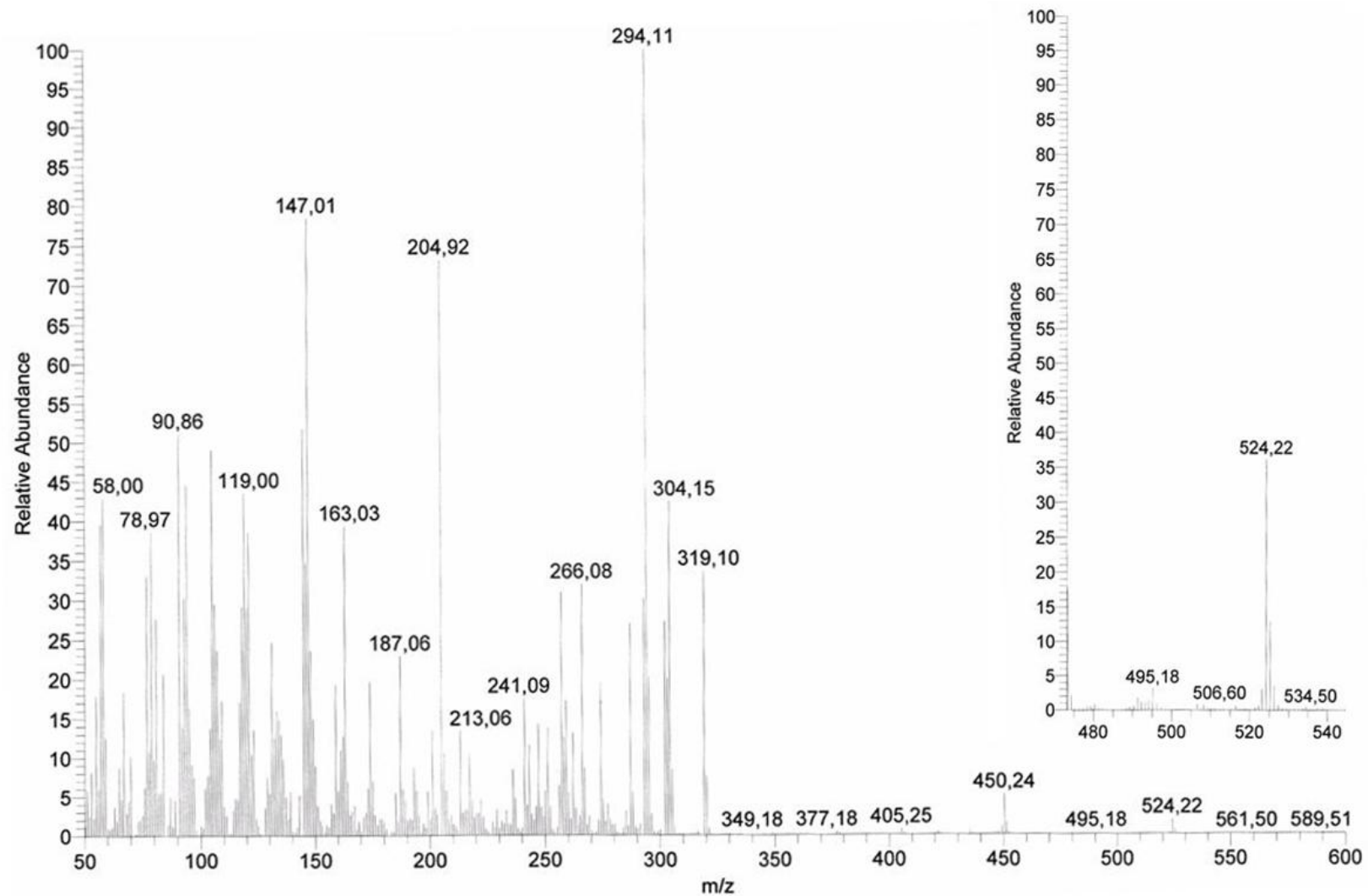
**E R NOESY-9.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **50**.



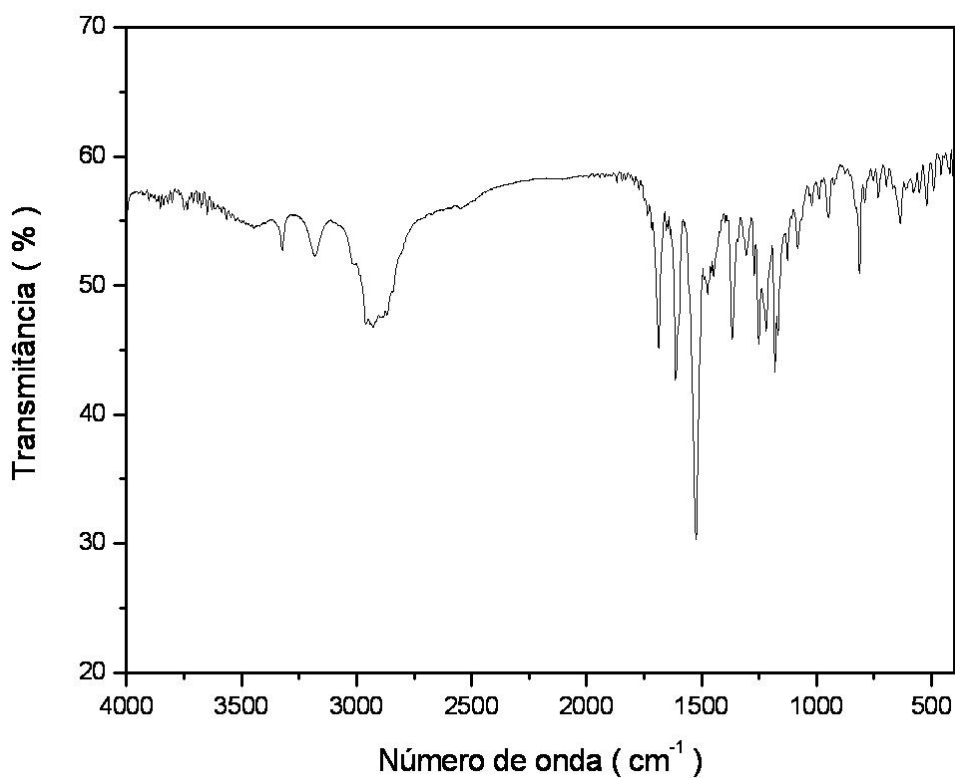
**E R NOESY-9 - Expansão 1.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **50**.



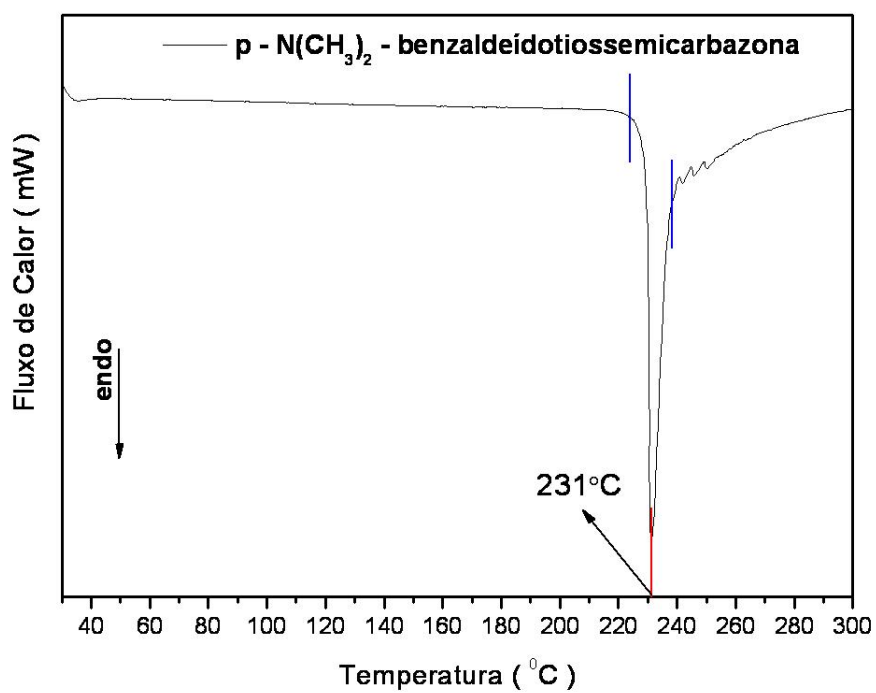
E R NOESY-9 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **50**.



**E M-8.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,51) do composto **50**.

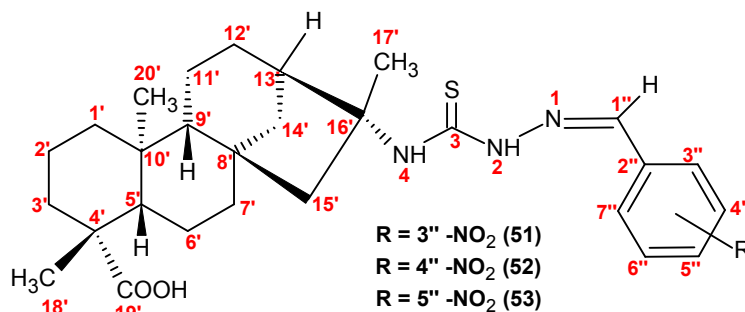


E IV-9. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **50**.



DSC-9. Curva de DSC ( $10\text{ }^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ ,  $50\text{ mLmin}^{-1}\text{ N}_2$ ) do composto **50**.

### 5.6.2. *orto* (**51**), *meta* (**52**) e *para* (**53**) Nitro-benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido caurenóico



Nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H da série de benzaldeído-tiossemicarbazonas substituídas com o grupo nitro (**51** a **53**), **E R** <sup>1</sup>H-10 a **E R** <sup>1</sup>H-12, foram observados padrões de sinais semelhantes entre eles, tais como dos hidrogênios do grupo carboxila entre δ<sub>H</sub> 11,95 e 11,97 (H19', s), os de NH, ligados à porção terpênica entre δ<sub>H</sub> 7,41 e 7,63 (H<sub>N4</sub>, s) e à porção imínica entre δ<sub>H</sub> 11,59 e 11,67 (H<sub>N2</sub>, s) e os dos hidrogênios imínicos entre δ<sub>H</sub> 8,13 e 8,43 (H1'', s). As diferenças entre os compostos **51** a **53** foram observadas apenas para os sinais de hidrogênios no sistema aromático de acordo com a posição do grupo nitro: para o composto **51** foram observados sinais de (H4'') em δ<sub>H</sub> 7,97 (dd, 8,0; 1,2), (H5'') em δ<sub>H</sub> 7,51 (td, 8,0; 1,20), (H6'') em δ<sub>H</sub> 7,61 (td, 8,0; 1,20) e (H7'') em δ<sub>H</sub> 7,94 (dd, 8,0; 1,2) que são indicativos de substituição *orto*. Para o composto **52** foram observados sinais de (H3'') em δ<sub>H</sub> 8,14 (s), (H5'') em δ<sub>H</sub> 8,21 (dd, 8,1; 2,4), (H6'') em δ<sub>H</sub> 7,70 (t, 8,1) (H7'') e em δ<sub>H</sub> 8,14 (dd, 8,1; 2,4) que são indicativos de substituição *meta*. Já para o composto **53** foram observados sinais de (H3''/H7'') em δ<sub>H</sub> 8,24 (d, 9,0) e de (H4''/H6'') em δ<sub>H</sub> 7,94 (d, 9,0) que são indicativos de substituição *para*.

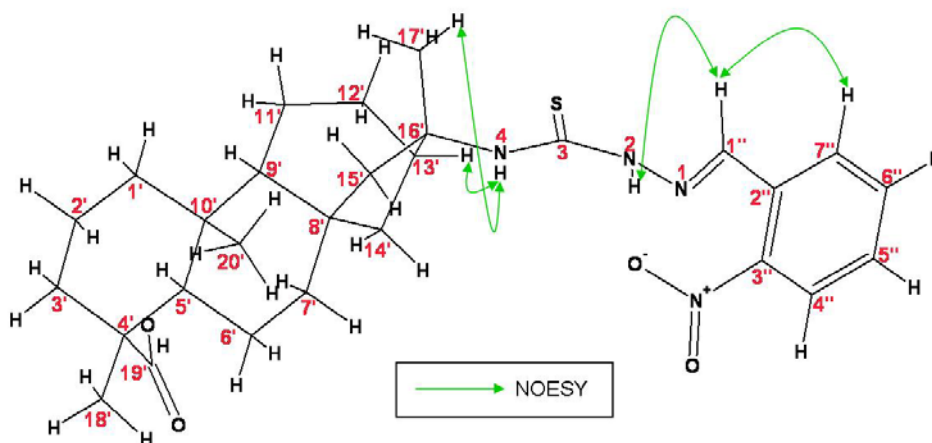
Nos espectros de <sup>13</sup>C/DEPT, **E R** <sup>13</sup>C/DEPT-10 a **E R** <sup>13</sup>C/DEPT-12, foi verificado a existência de 28 sinais de carbonos, sendo 8 C, 8 CH, 9 CH<sub>2</sub> e 3 CH<sub>3</sub>. Nestes, destacam-se os sinais dos carbonos carboxílicos em δ<sub>C</sub> 178,6 (C19'), dos tiocarbonílicos em δ<sub>C</sub> 175,2 e 175,3 (C3) e imínicos entre δ<sub>C</sub> 121,4 e 138,8 (CH1''). As diferenças entre os compostos **51** a **53** foram observadas apenas para os sinais dos carbonos do sistema aromático de acordo com a posição do grupo nitro:

para o composto **51** os sinais dos carbonos não ligados à hidrogênio ocorrem em  $\delta_C$  127,3 (C2'') e em  $\delta_C$  147,9 (C3'') e os dos carbonos metínicos em  $\delta_C$  129,2 (CH4''),  $\delta_C$  130,4 (CH5''),  $\delta_C$  133,0 (CH6'') e  $\delta_C$  124,1 (CH7''); para o composto **52** sinais dos carbonos não ligados à hidrogênio em  $\delta_C$  136,0 (C2'') e em  $\delta_C$  148,3 (C4'') e os dos carbonos metínicos em  $\delta_C$  139,0 (CH3''),  $\delta_C$  124,0 (CH5''),  $\delta_C$  130,4 (CH6'') e  $\delta_C$  132,8 (CH7'') e para o composto **53** os sinais dos carbonos não ligados à hidrogênio surgem em  $\delta_C$  127,9 (C2'') e em  $\delta_C$  147,6 (CH5'') e os dos carbonos metínicos em  $\delta_C$  127,9 (CH3'' e CH7'') e  $\delta_C$  124,0 (CH4'' e CH6'').

As interpretações dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ /DEPT foram auxiliadas pelas análises dos mapas de contornos HMQC, **E R HMQC-10** a **E R HMQC-12**, Tabelas 14 a 16.

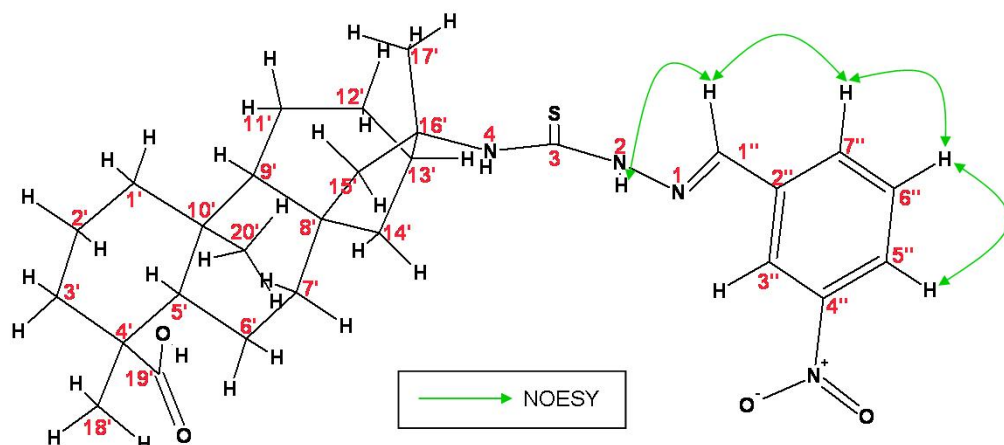
Nos mapas de contornos COSY, **E R COSY-10** a **E R COSY-12**, foram observadas as correlações para o composto **51** de H4'' com H5'', H5'' com H6'' e de H6'' com H7''; para o composto **52** de H5'' com H6'' e H6'' com H7'' e para o composto **53** de H3''/H7'' com H4''/H6''.

Nos mapas de contornos NOESY, **E R NOESY-10** a **E R NOESY-12**, foram observadas, principalmente, as interações espaciais de H1'' com H<sub>N2</sub> e H7'', configuração *E*, Figuras 20 a 22.

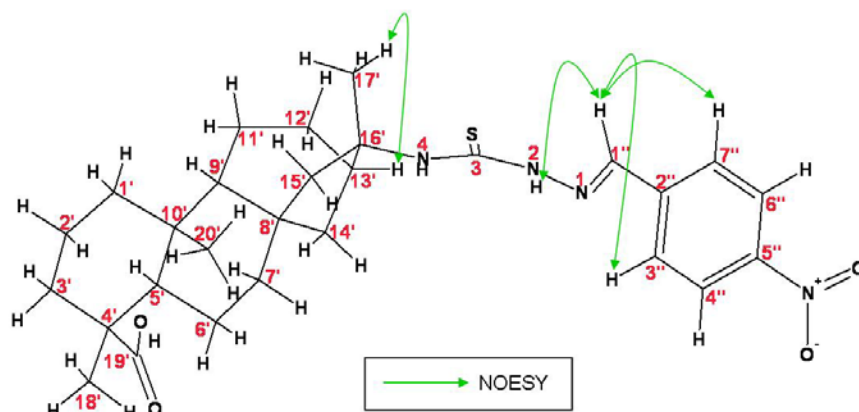


**Figura 20.** Correlações de NOESY do composto **51**.





**Figura 21.** Correlações de NOESY do composto **52**.



**Figura 22.** Principais correlações de NOESY do composto **53**.

Nos espectros na região do infravermelho, **E IV-10** a **E IV-12**, foi possível observar uma banda intensa entre 1342 e 1352  $\text{cm}^{-1}$  característica da deformação axial simétrica de N-O e uma segunda banda entre 1150 e 1500  $\text{cm}^{-1}$  característica da deformação assimétrica do N-O em sobreposição com as bandas  $\text{C}=\text{C}_\theta$  e  $\text{C}=\text{N}$ . Também foram observadas bandas típicas da deformação angular simétrica fora do plano de sistemas aromáticos substituídos em 784  $\text{cm}^{-1}$  (*orto*) para o composto **51**, em 836, 736 e 675  $\text{cm}^{-1}$  (*meta*) para o composto **52** e em 842  $\text{cm}^{-1}$  (*para*) para o composto **53**<sup>94,95</sup>.

Nos espectros de massas, **E M-9** a **E M-11**, o íon molecular dos compostos **51** a **53** foram observados em  $m/z$  526.

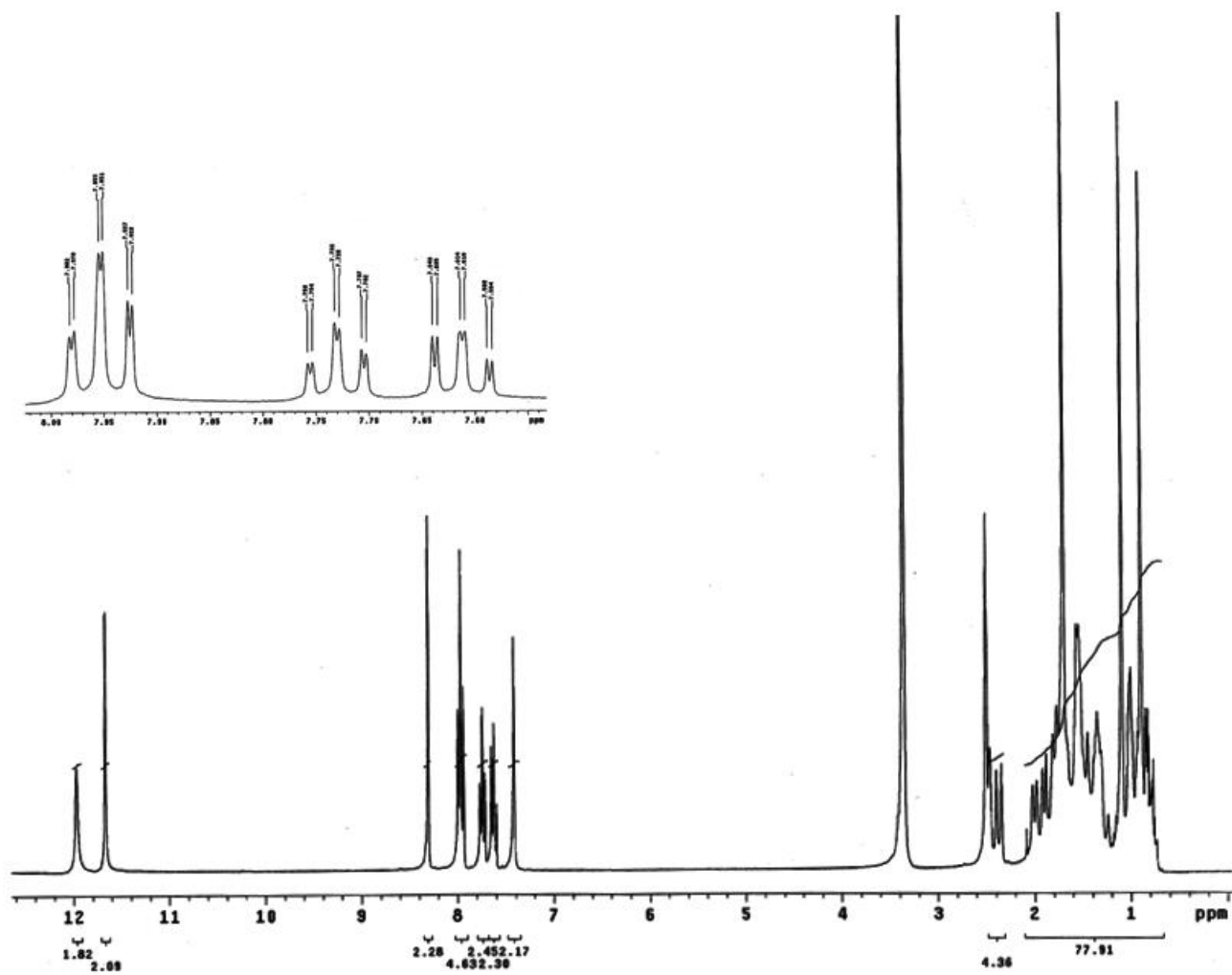
Os pontos de fusão dos compostos **51** a **53**, determinados por DSC, **Tabela 20**, foram de 211,0 °C para **51**, 217,0 °C para **52**, e 219,5 °C para **53**. Também foram observadas degradações imediatamente após o processo de fusão, **DSC-10** a **DSC-12**.

O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **51** foi de -16,80° (DMSO, 0,025 g mL<sup>-1</sup>), para o **52** foi -26,54° (DMSO, 0,026 g mL<sup>-1</sup>), e para o **53** foi -5,78° (DMSO, 0,026 g mL<sup>-1</sup>), **Tabela 21**.

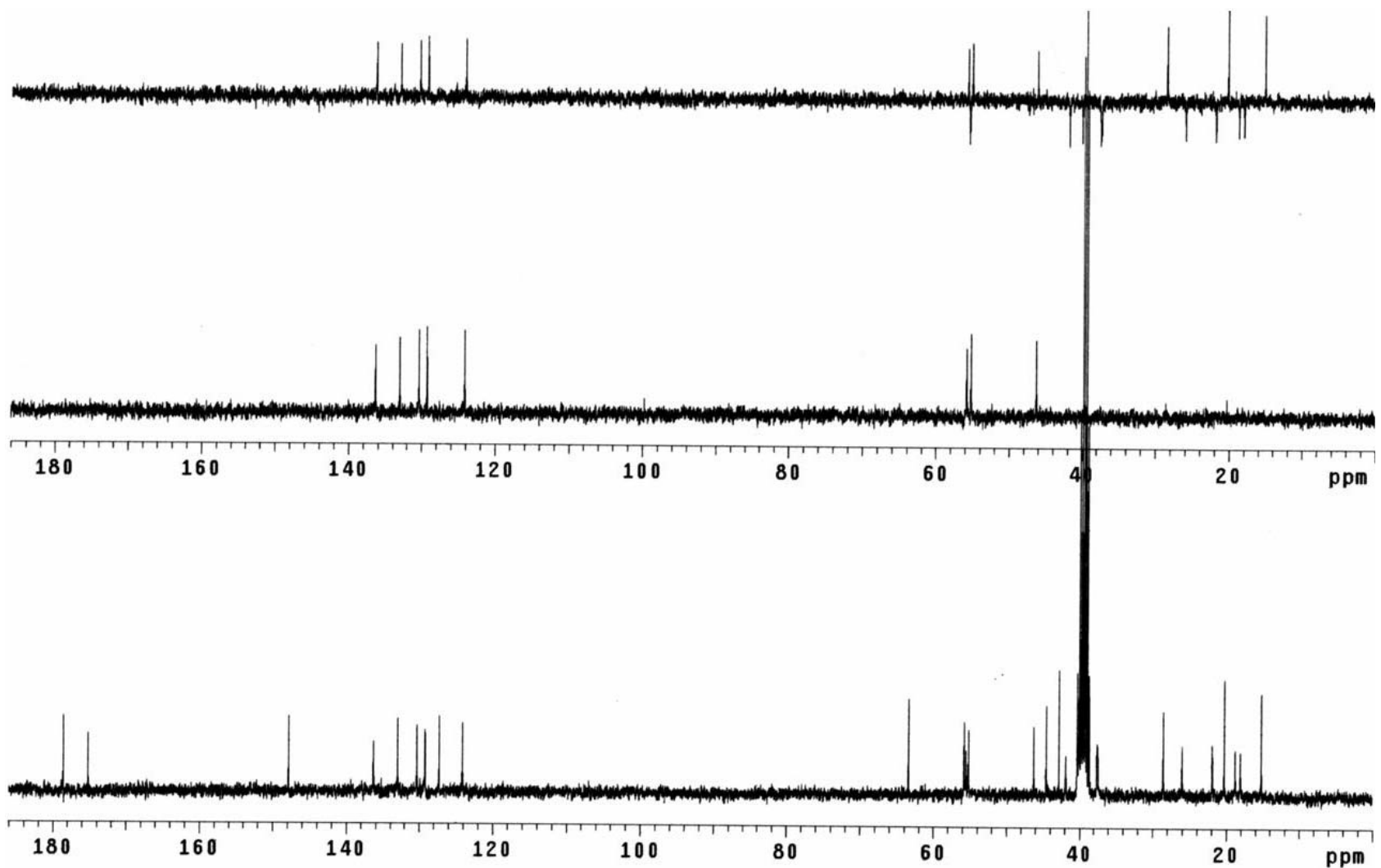
Assim, de acordo com os dados descritos, o composto **51** foi identificado e caracterizado como sendo o **N1-(E)-2-nitro-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona**; o composto **52** como o **N1-(E)-3-nitro-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona** e o composto **53** como o **N1-(E)-4-nitro-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona**, todos C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>HN<sub>4</sub>S.

**Tabela 14.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) para o composto **51**.

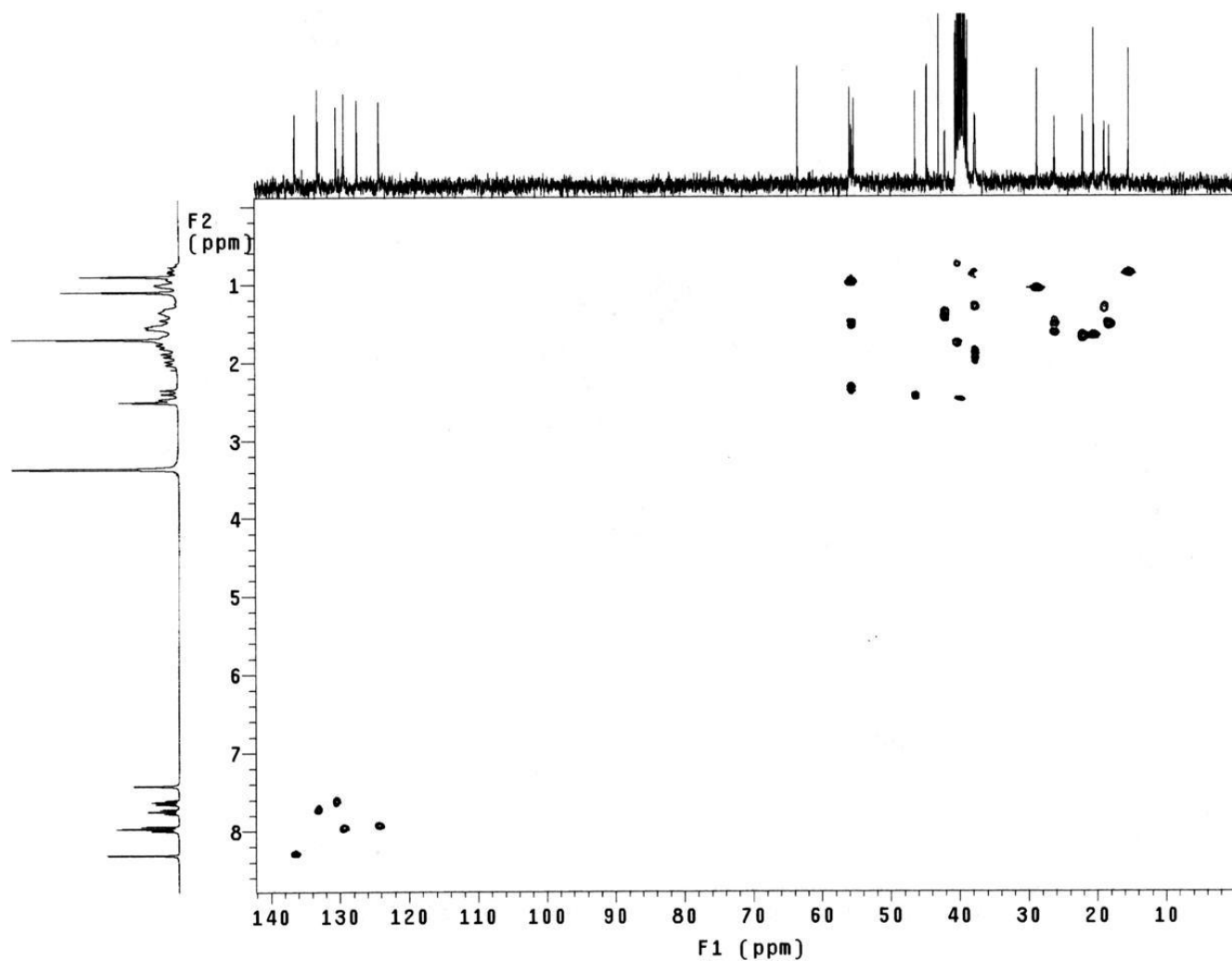
	$\delta_c$ (DEPT)	N: $\delta_H$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1J_{\text{CH}}$ H: $\delta_H$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1J_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,67 (1H, s)	—	H1''
<b>3</b>	175,2 (C)	—	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,41 (1H, s)	—	H13' e H17'
<b>1'</b>	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,70 - 0,80 (m)	H1b' e H2'	—
		H1b': 1,72 - 1,80 (m)	H1a'	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,24 - 1,36 (m)	H1b'	—
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,82 - 0,94 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,9)	H3a'	H18'
<b>4'</b>	44,5 (C)	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,58 - 1,72 (m)	H5' e H7'	—
<b>7'</b>	41,9 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,30 - 1,48 (m)	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	—	—
<b>9'</b>	55,2 (CH)	H9': 1,00 (m)	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,44 - 1,58 (m)	H9'	—
<b>12'</b>	37,5 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,20 - 1,34 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,90 (dl, 11,4)	H12a'	—
<b>13'</b>	46,2 (CH)	H13': 2,47 (sl)	H12a'	H <sub>N4</sub> e H17'
<b>14'</b>	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14a': 1,43 - 1,56 (m)	—	—
		H14b': 1,56 - 1,66 (m)	—	—
<b>15'</b>	55,5 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,45 - 1,58 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,37 (dl, 15,0)	H15a'	—
<b>16'</b>	63,4 (C)	—	—	—
<b>17'</b>	20,3 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,69 (s)	—	H <sub>N4</sub> e H13'
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	H3b'
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,97 (s)	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	—
<b>1''</b>	136,3 (CH)	H1'': 8,30 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H7''
<b>2''</b>	127,3 (C)	—	—	—
<b>3''</b>	147,9 (C)	—	—	—
<b>4''</b>	129,2 (CH)	H4'': 7,97 (dd, 8,0, 1,2)	H5''	—
<b>5''</b>	133,0 (CH)	H5'': 7,61 (td, 8,0, 1,2)	H4'' e H6''	—
<b>6''</b>	130,4 (CH)	H6'': 7,51 (td, 8,0, 1,2)	H5'' e H7''	—
<b>7''</b>	124,1 (CH)	H7'': 7,94 (dd, 8,0, 1,2)	H6''	H1''



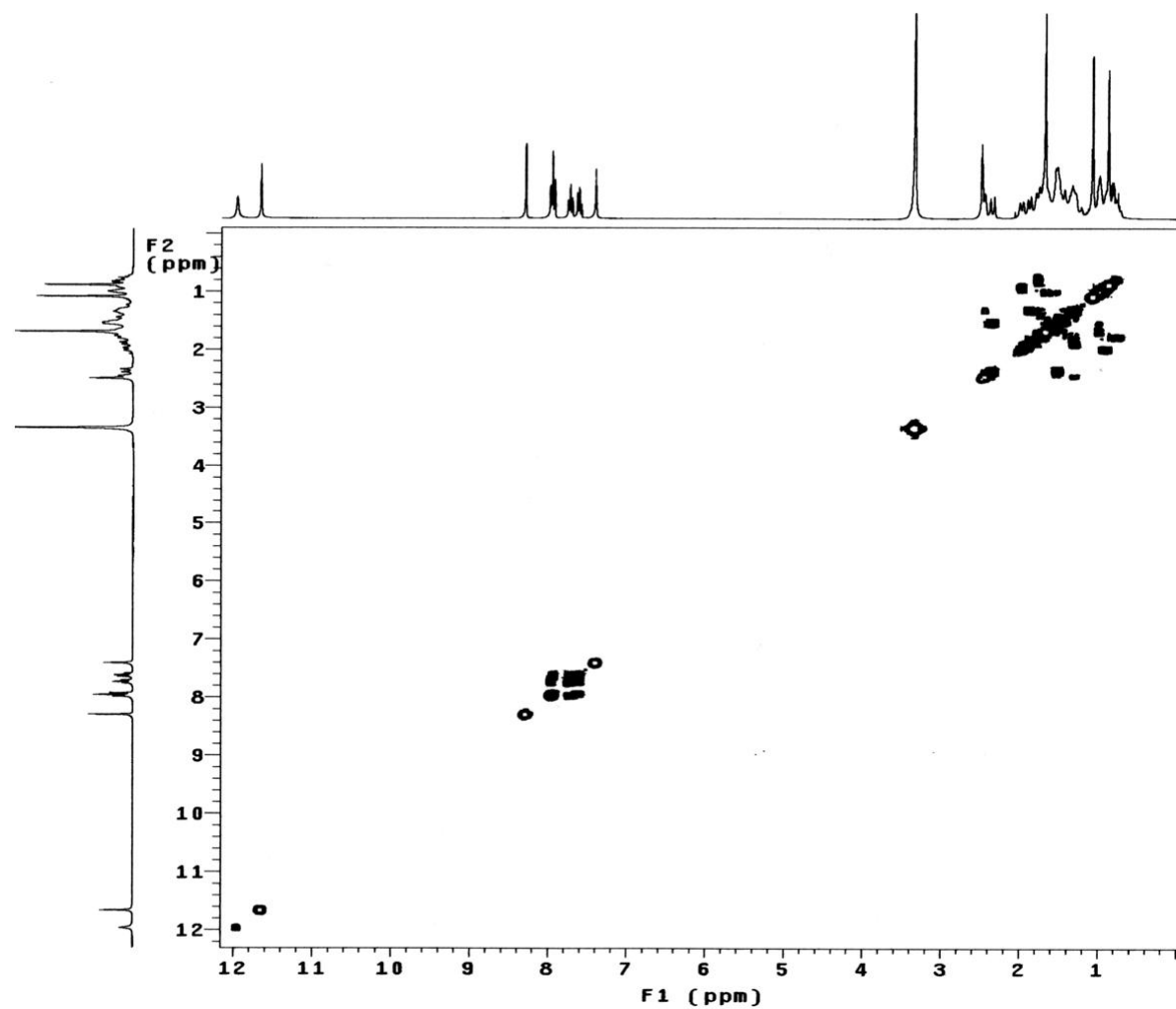
E R  $^1\text{H}$ -10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **51**.



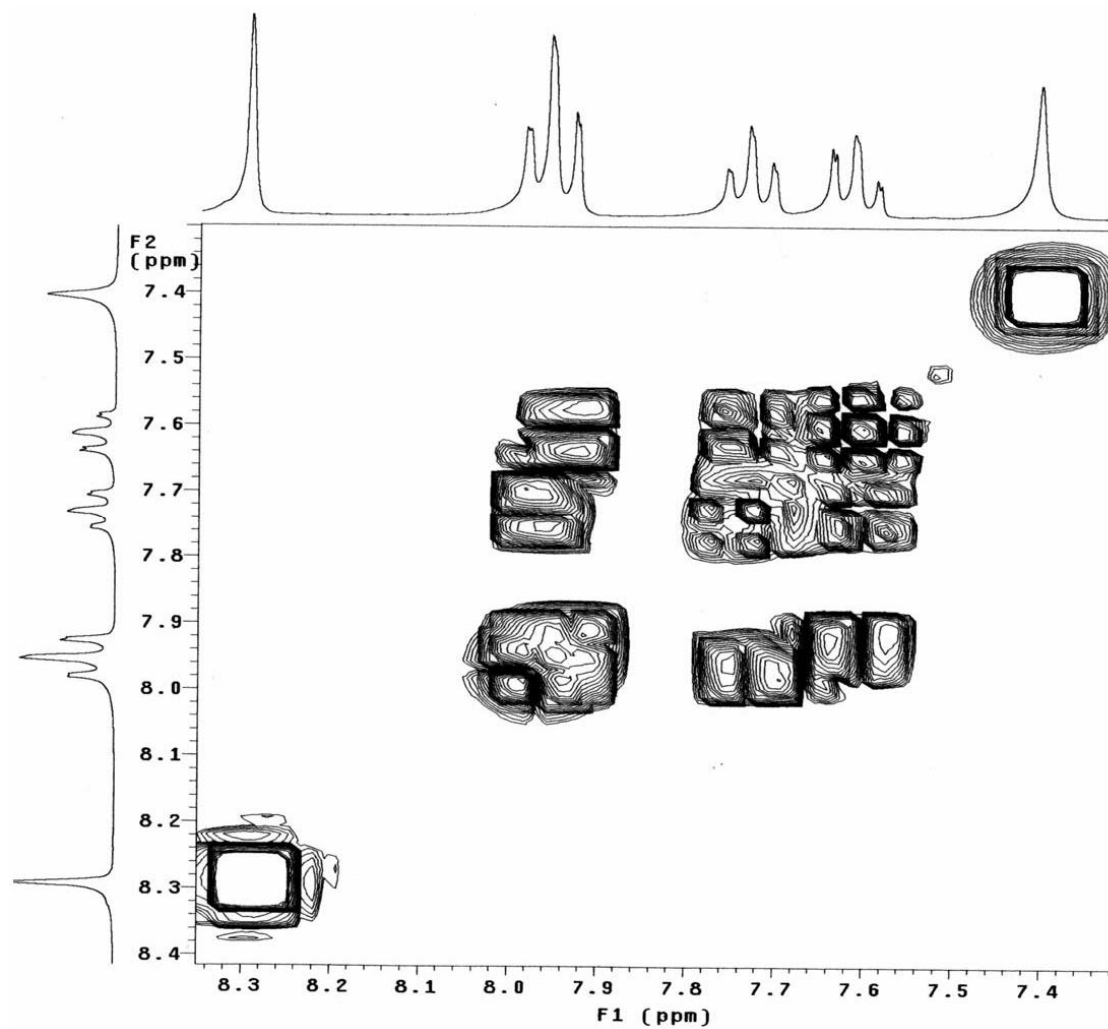
E R  $^{13}\text{C}/\text{DEPT-10}$ . Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (75,45MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **51**.



**E R HMQC-10.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **51**.

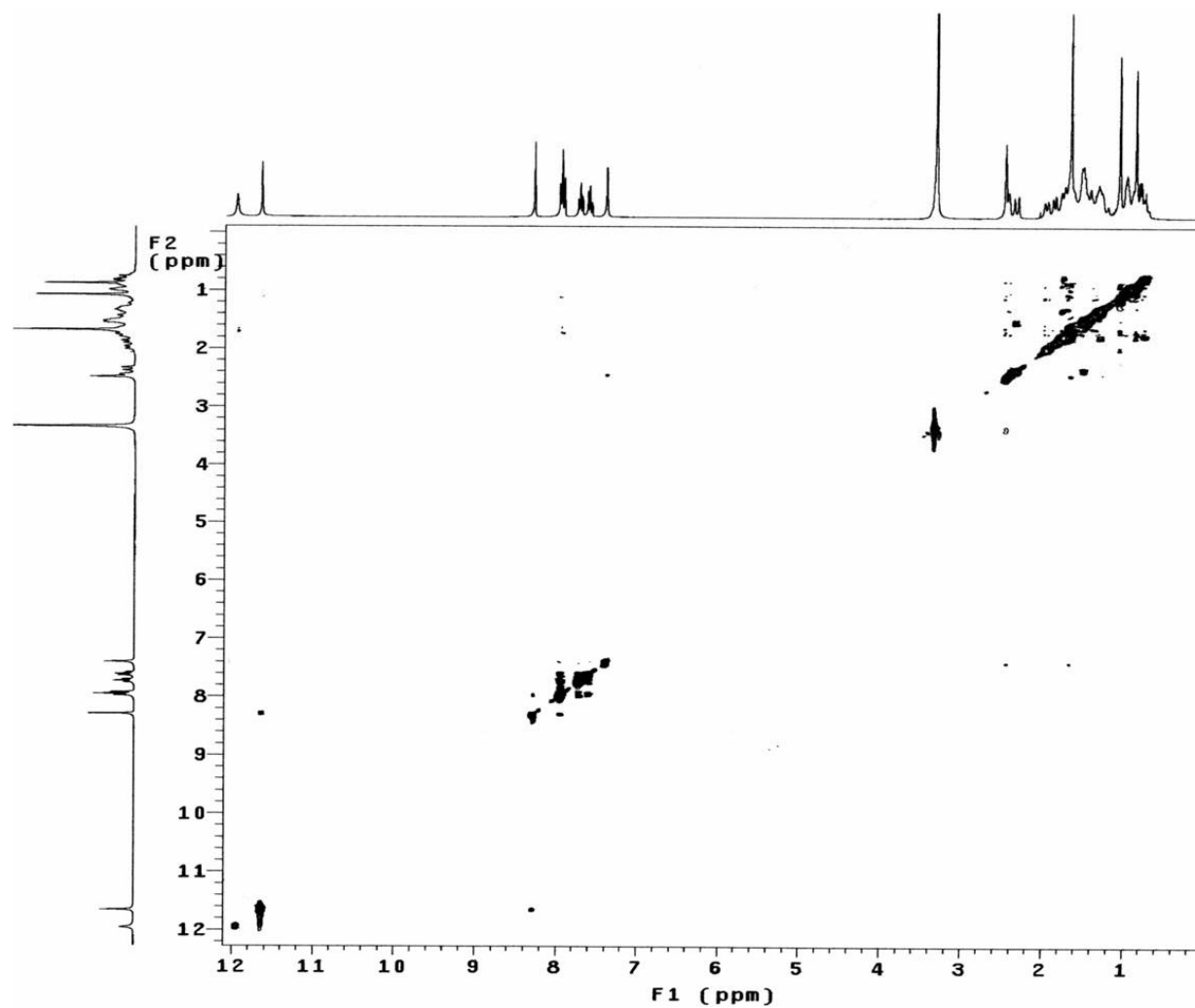


**E R COSY-10.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **51**.

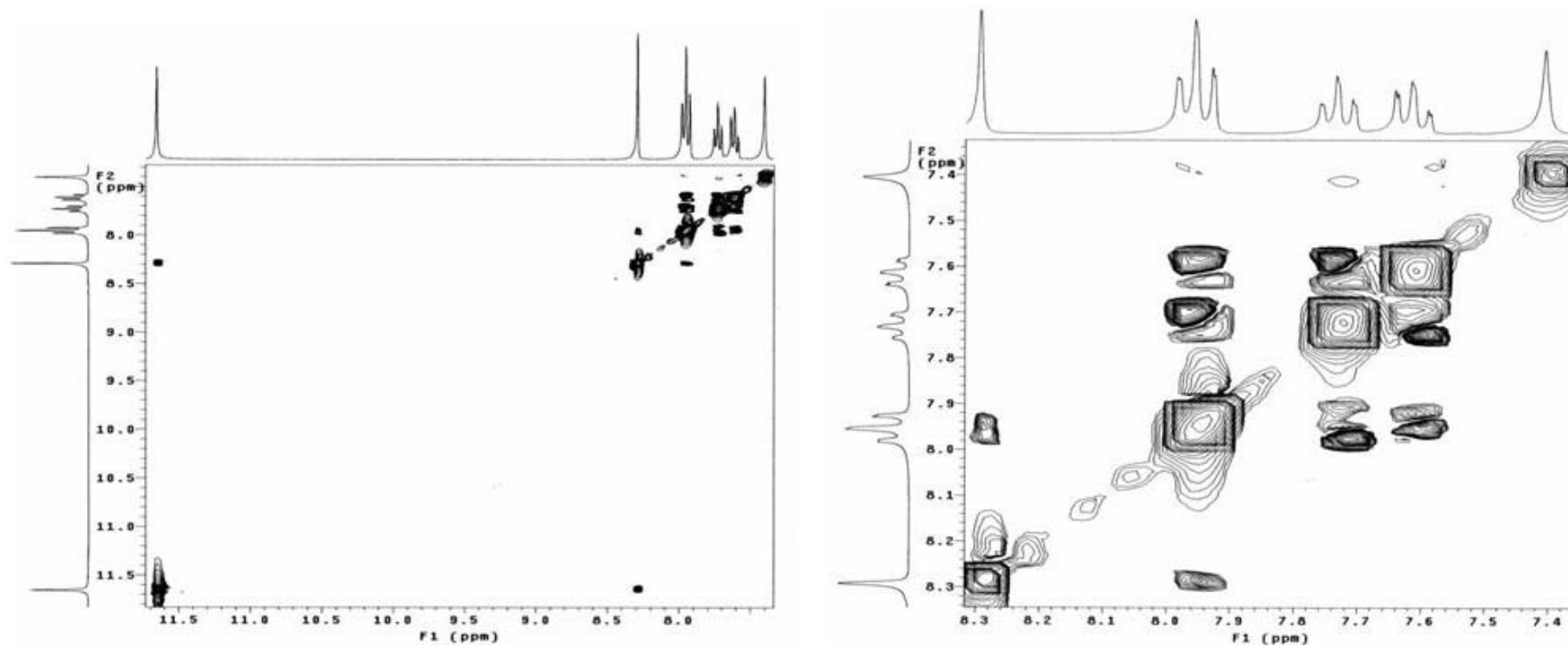


**E R COSY-10 - Expansão.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **51**.

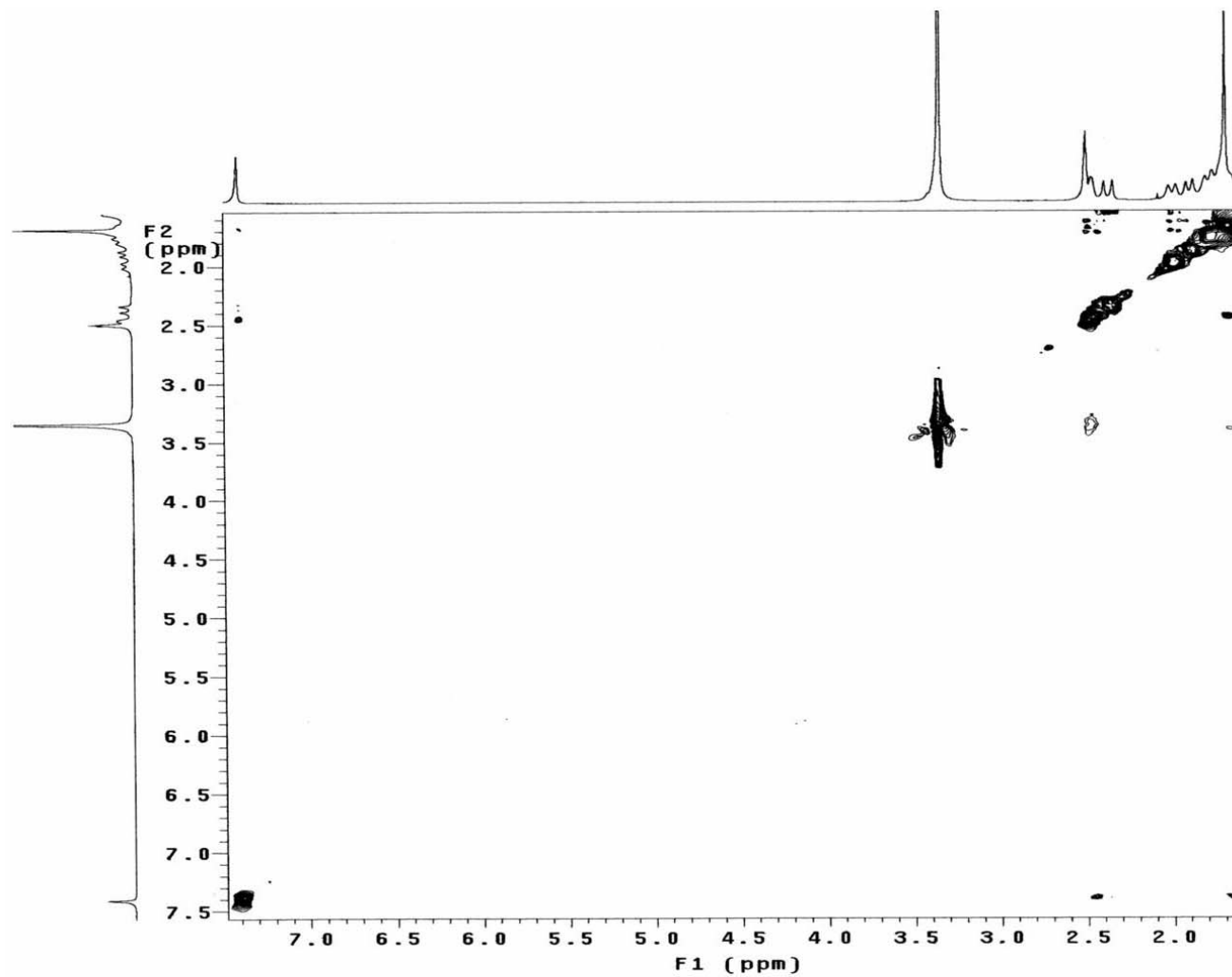




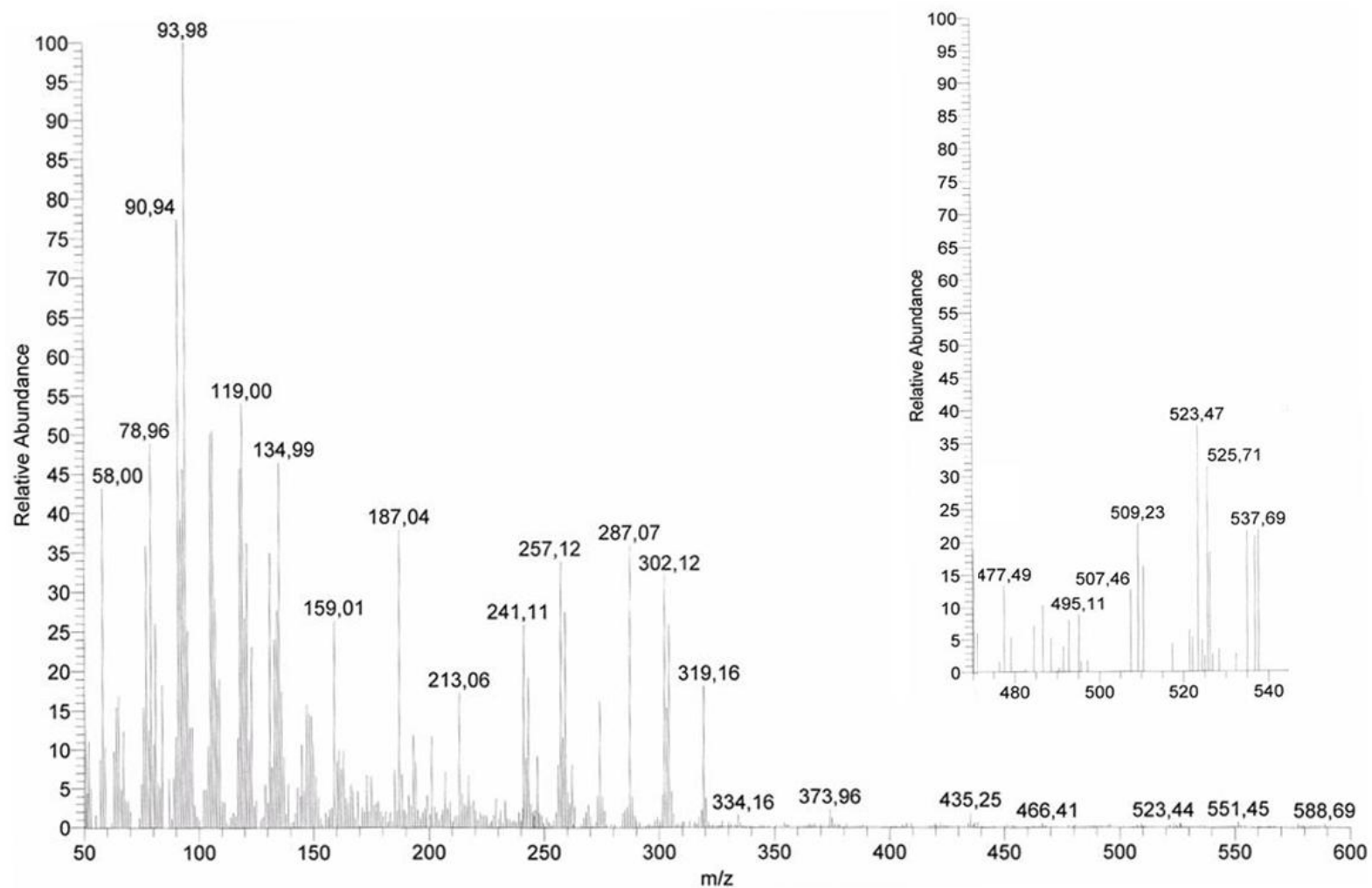
**E R NOESY-10.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **51**.



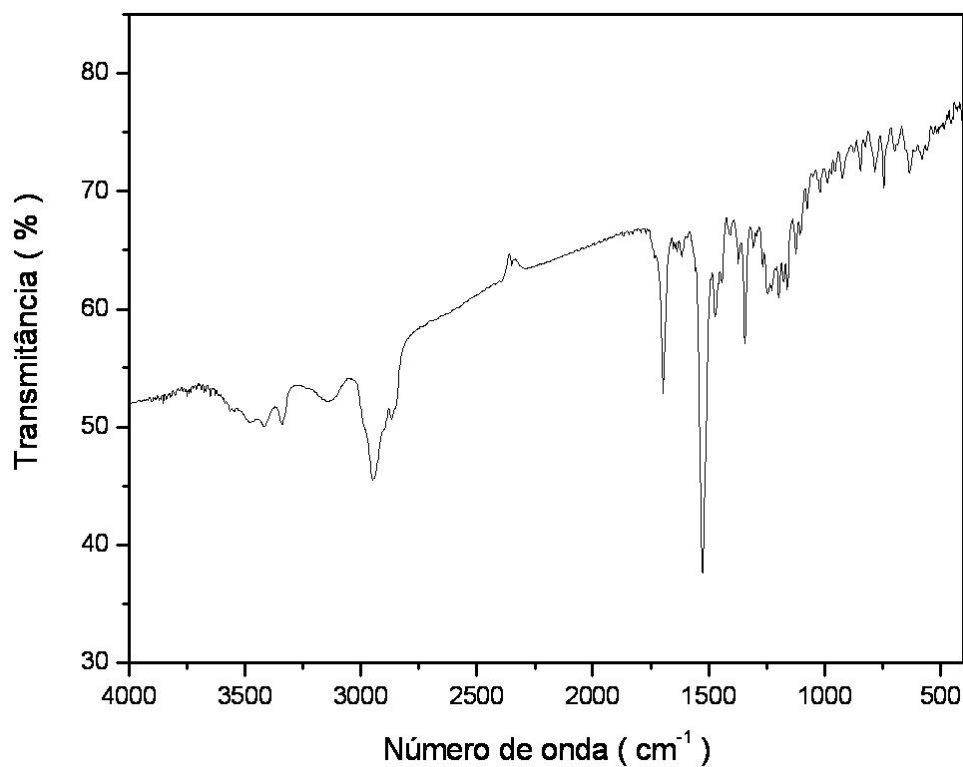
**E R NOESY-10 - Expansão 1.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **51**.



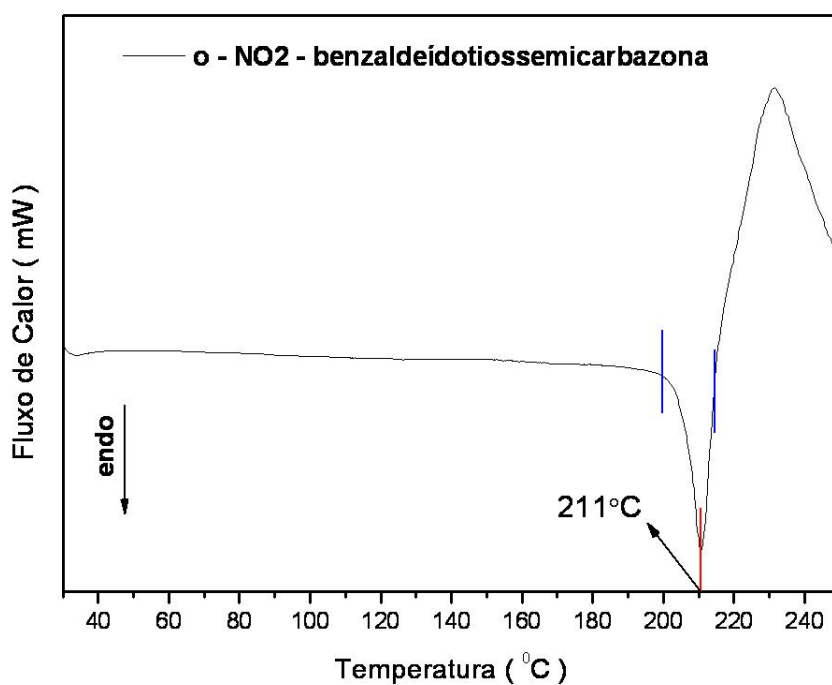
E R NOESY-10 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 51.



**E M-9.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,38 - 2,44) do composto **51**.



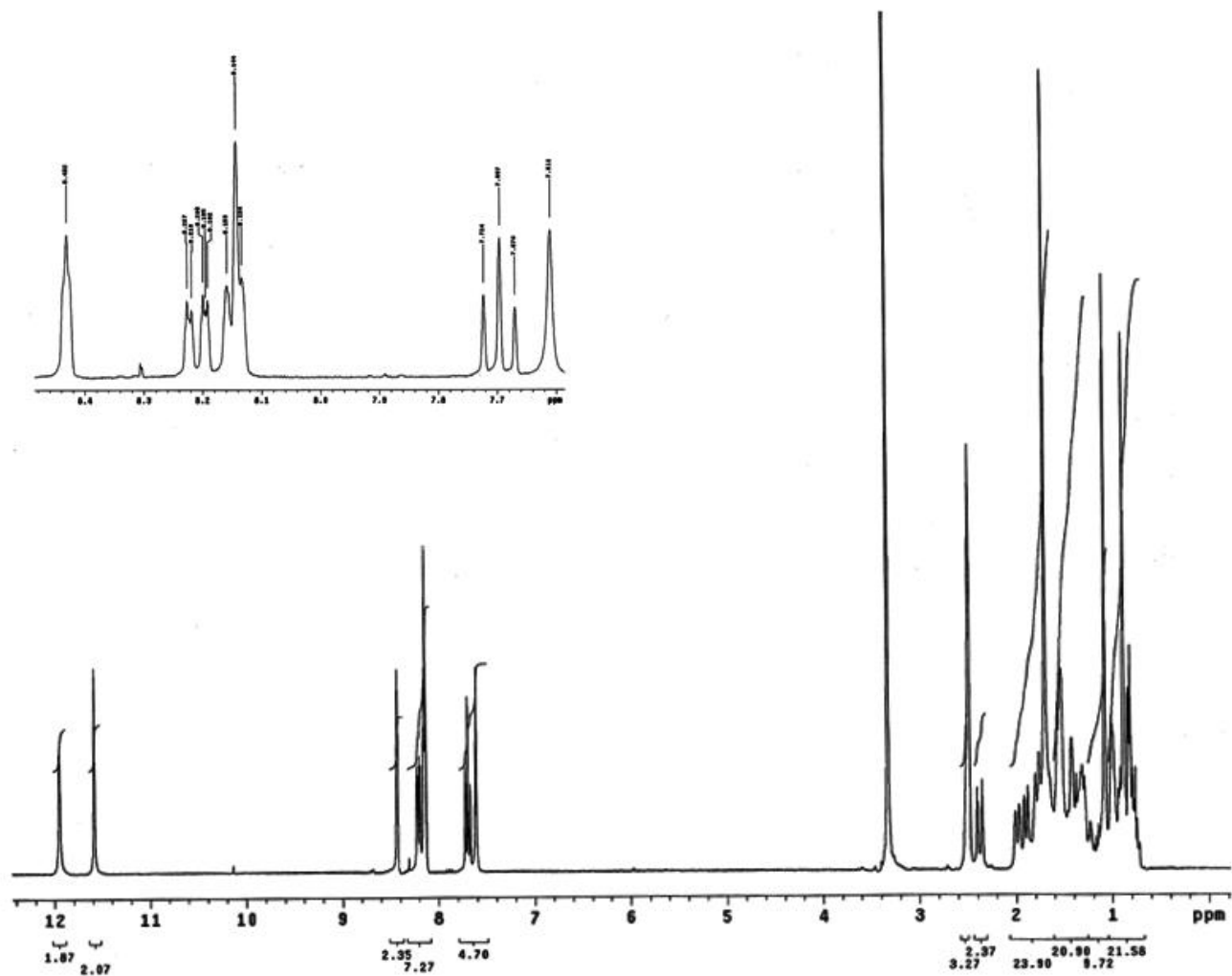
E IV-10. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **51**.



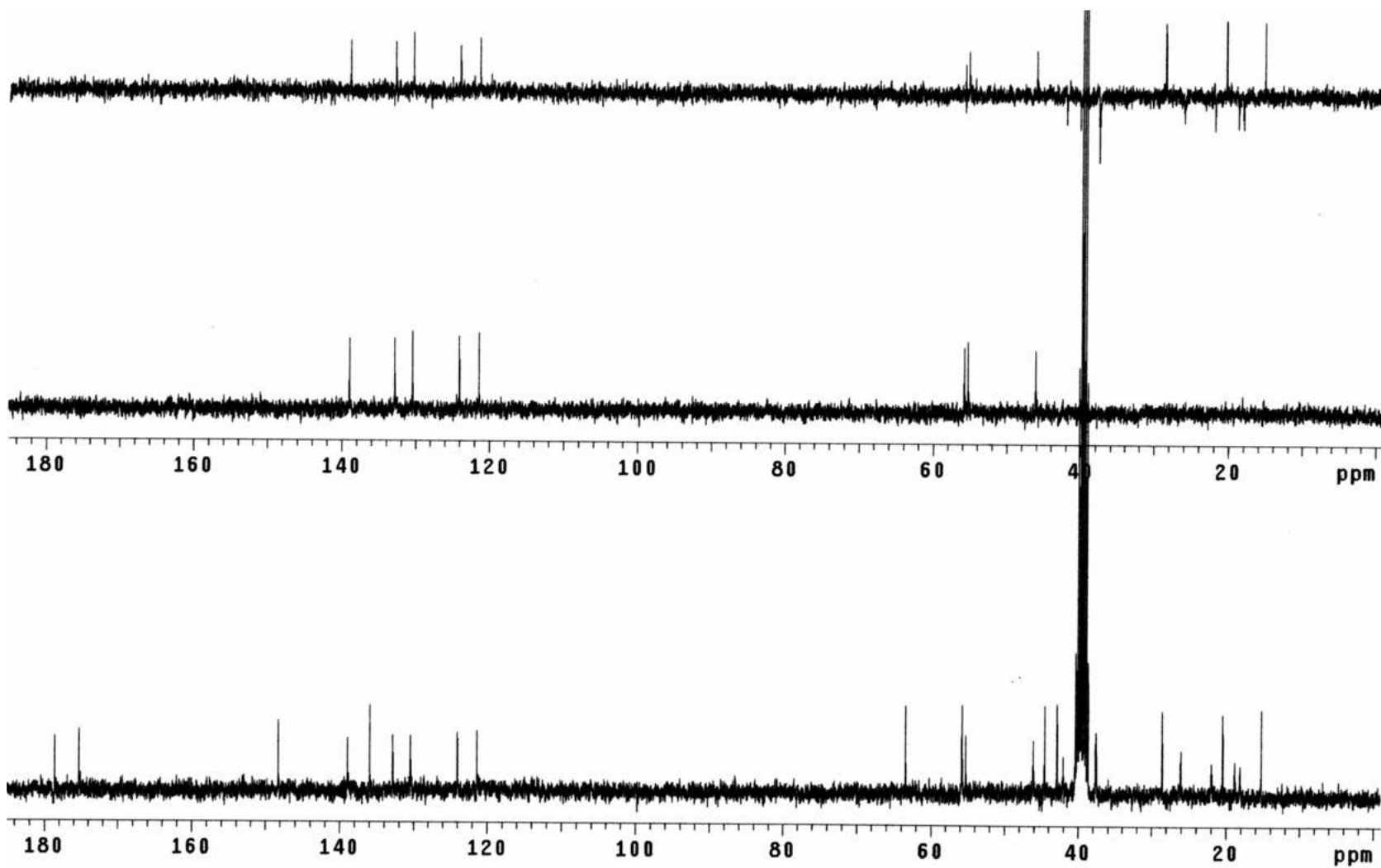
DSC-10. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto **51**.

**Tabela 15.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto **52**.

	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,59 (1H, s)	—	H1''
<b>3</b>	175,3 (C)	—	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,61 (1H, s)	—	—
<b>1'</b>	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1': 1,72 - 1,82 (m)	—	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,26 - 1,38 (m)	—	—
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3': 2,00 (dl, 13,5)	—	—
<b>4'</b>	44,5 (C)	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,62 - 1,76 (m)	H5' e H7'	—
<b>7'</b>	42,0 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,42 (m)	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	—	—
<b>9'</b>	55,2 (CH)	H9': 1,00 (m)	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,48 - 1,60 (m)	H9'	—
<b>12'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,26 - 1,34 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,90 (dl, 11,4)	H12a'	—
<b>13'</b>	46,1 (CH)	H13': 2,46 - 2,54 (m)	H12a'	—
<b>14'</b>	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14': 1,46 - 1,56 (m)	—	—
		H14': 1,58 - 1,60 (m)	—	—
<b>15'</b>	55,8 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,48 - 1,59 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,38 (dl, 15,0)	H15a'	—
<b>16'</b>	63,4 (C)	—	—	—
<b>17'</b>	20,4 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	—
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,08 (s)	—	—
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,95 (s)	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	—
<b>1''</b>	121,4 (CH)	H1'': 8,43 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H7''
<b>2''</b>	136,0 (C)	—	—	—
<b>3''</b>	139,0 (CH)	H3'': 8,14 (s)	—	—
<b>4''</b>	148,3 (C)	—	—	—
<b>5''</b>	124,0 (CH)	H5'': 8,21 (dd, 8,1, 2,4)	H6''	—
<b>6''</b>	130,4 (CH)	H6'': 7,70 (t, 8,1)	H5'' e H7''	—
<b>7''</b>	132,8 (CH)	H7'': 8,15 (dd, 8,1, 2,4)	H6''	H1''

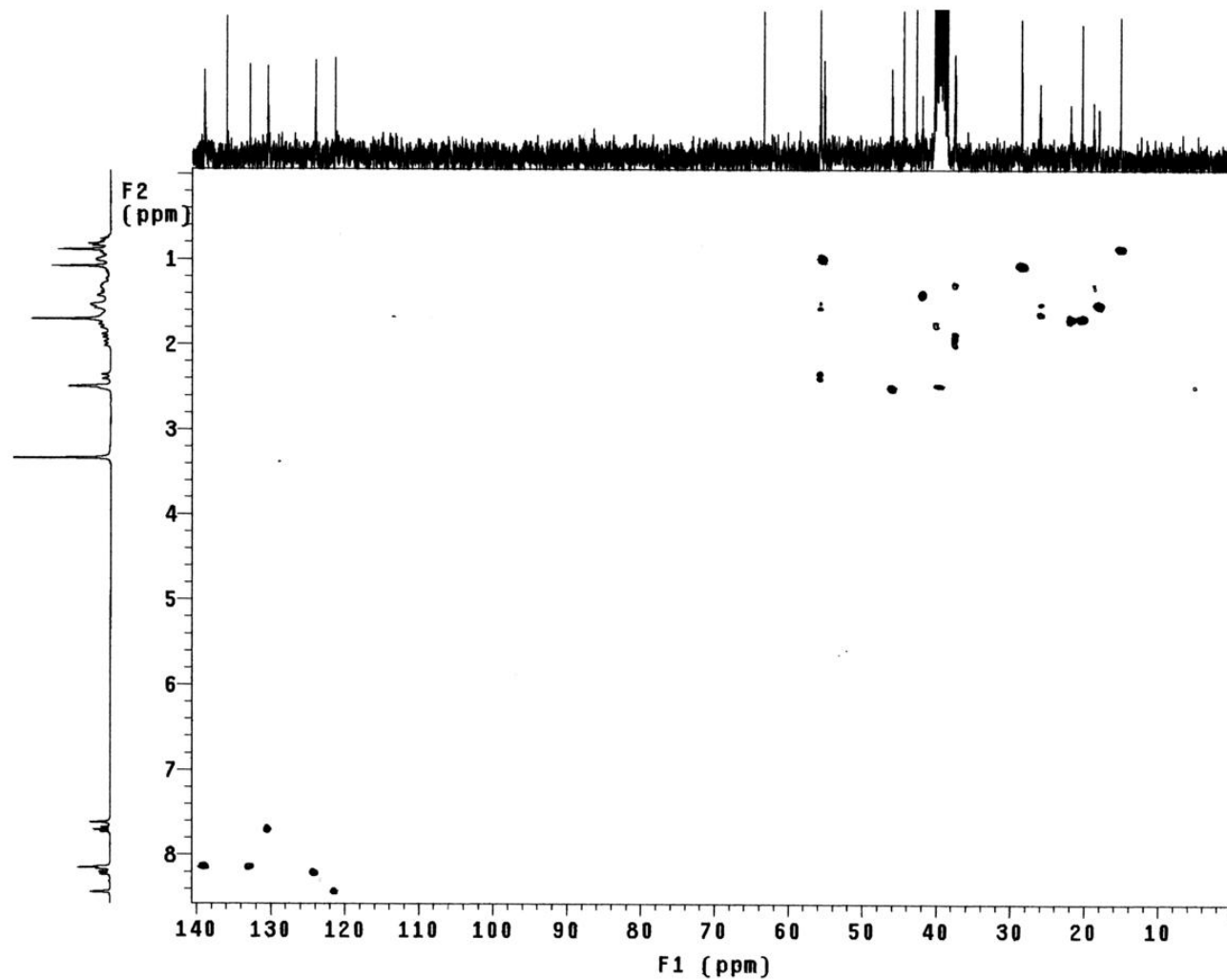


**E R  $^1\text{H}$ -11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **52**.

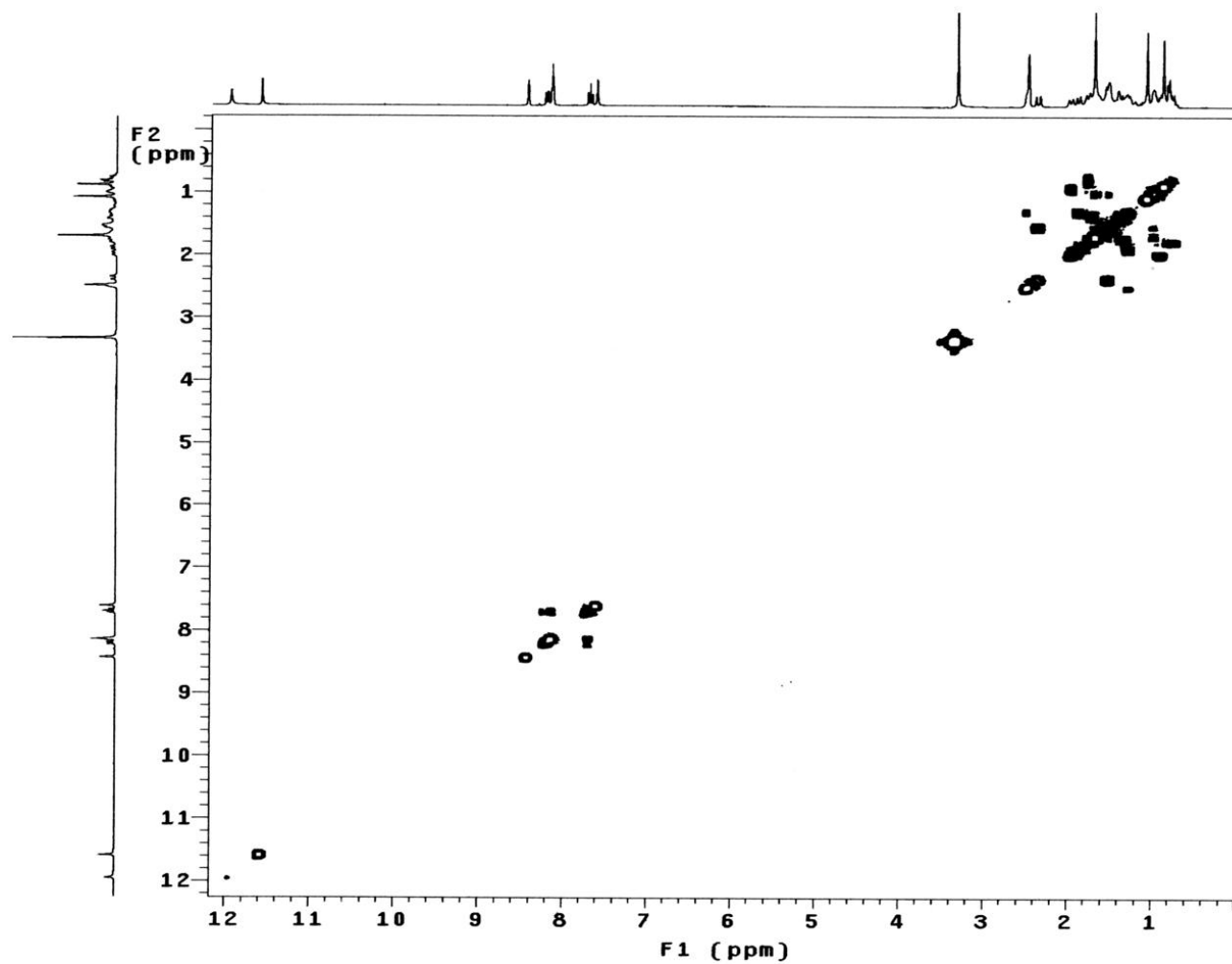


E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **52**.

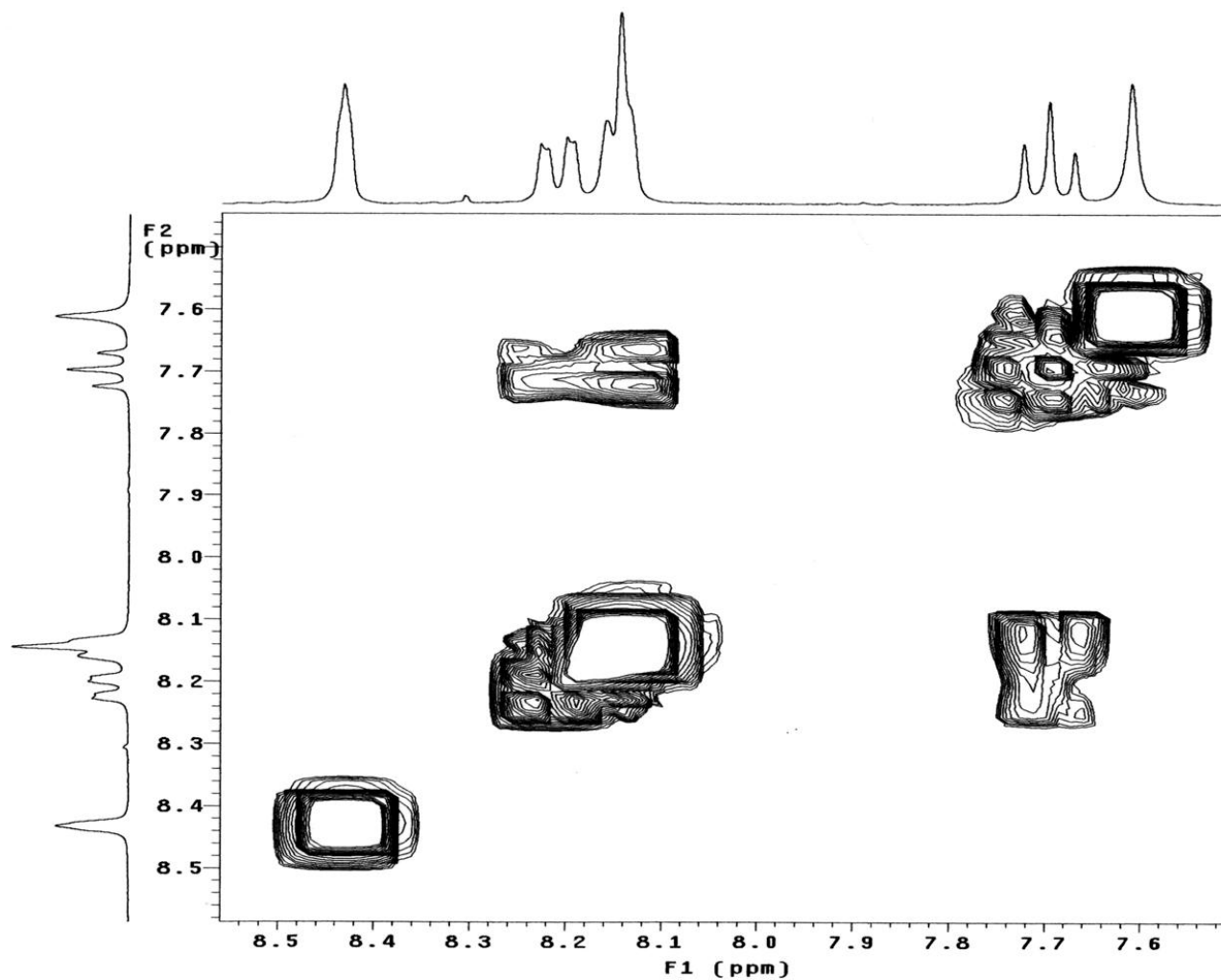




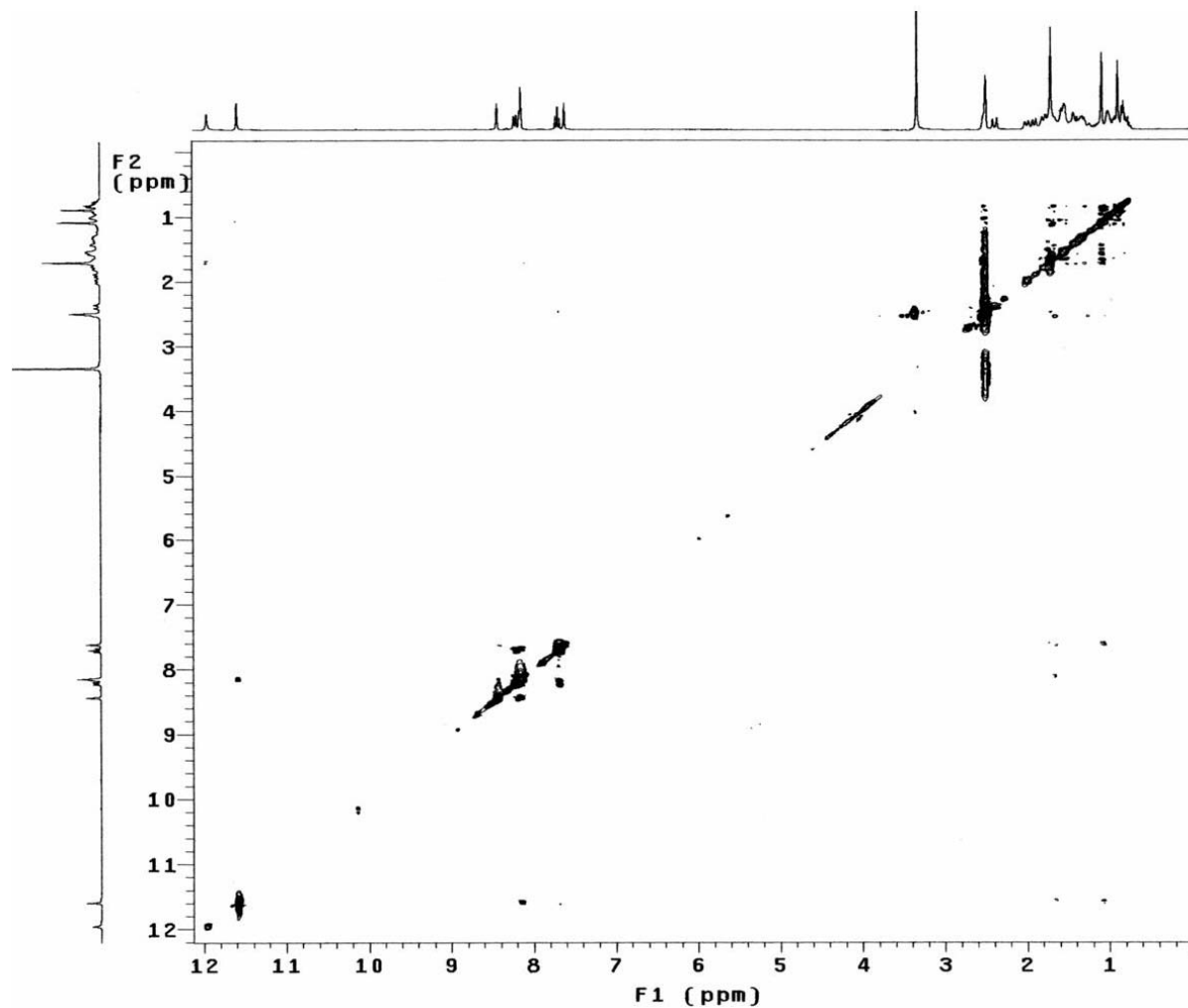
E R HMQC-11. Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **52**.



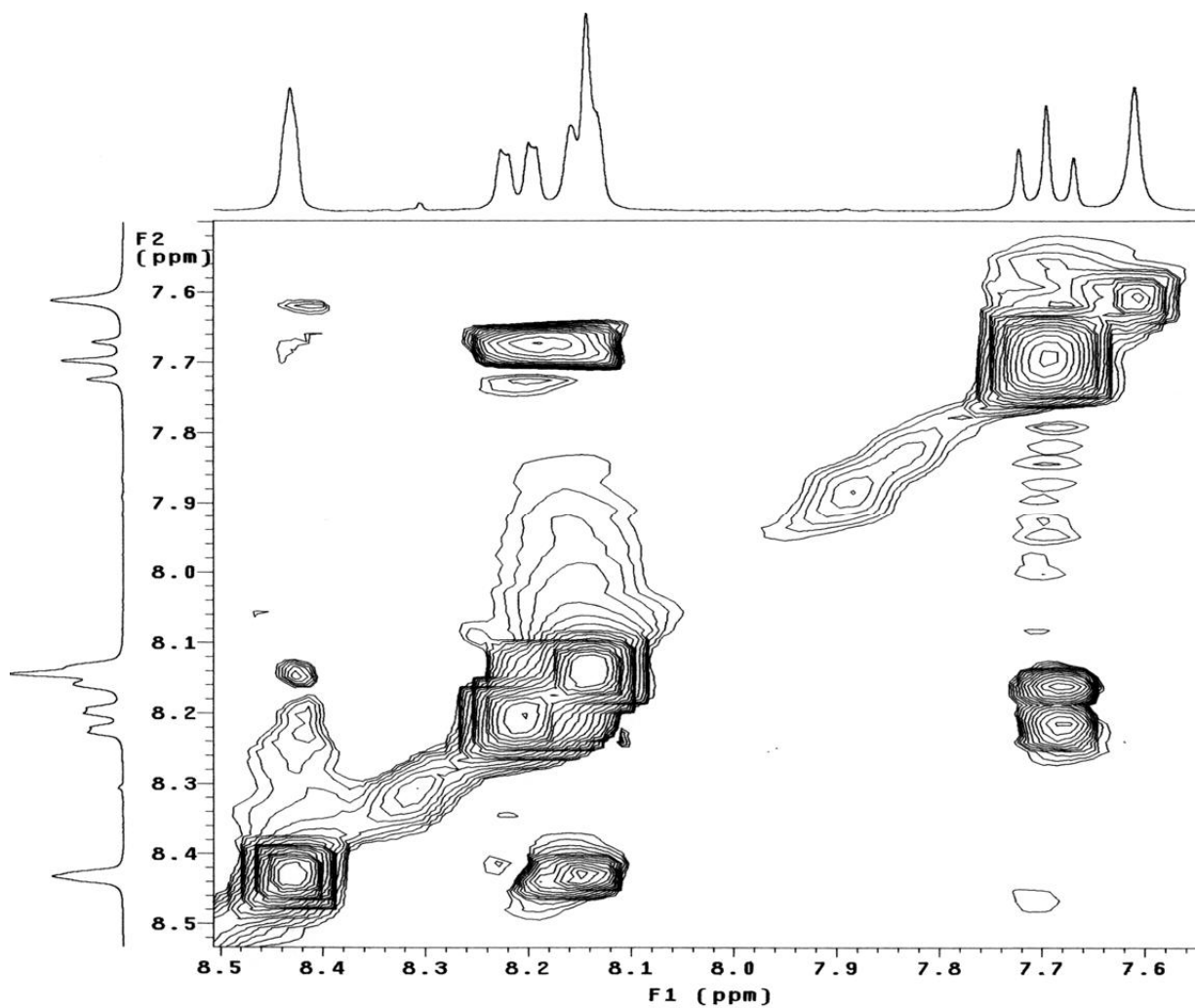
**E R COSY-11.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **52**.



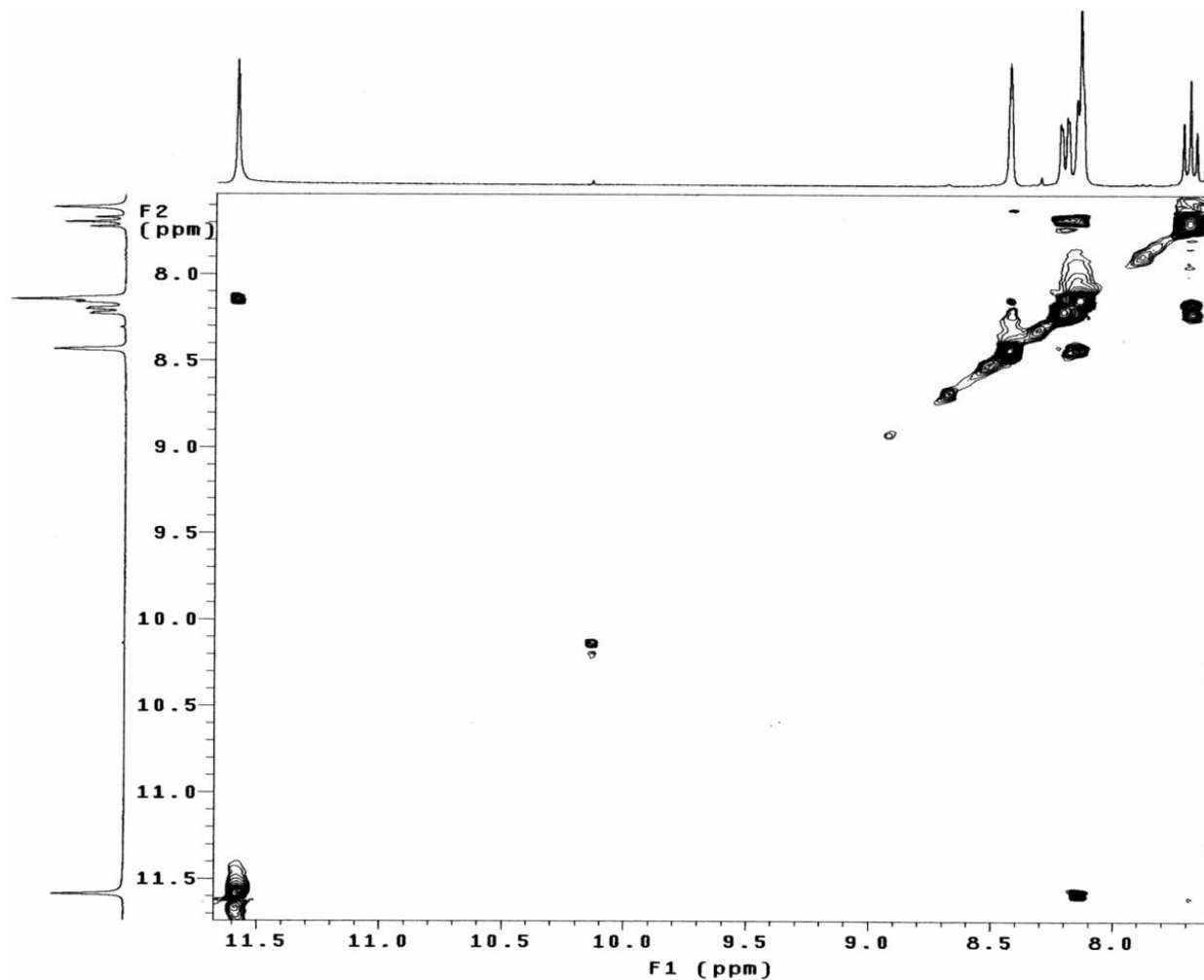
E R COSY-11 - Expansão. Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto 52.



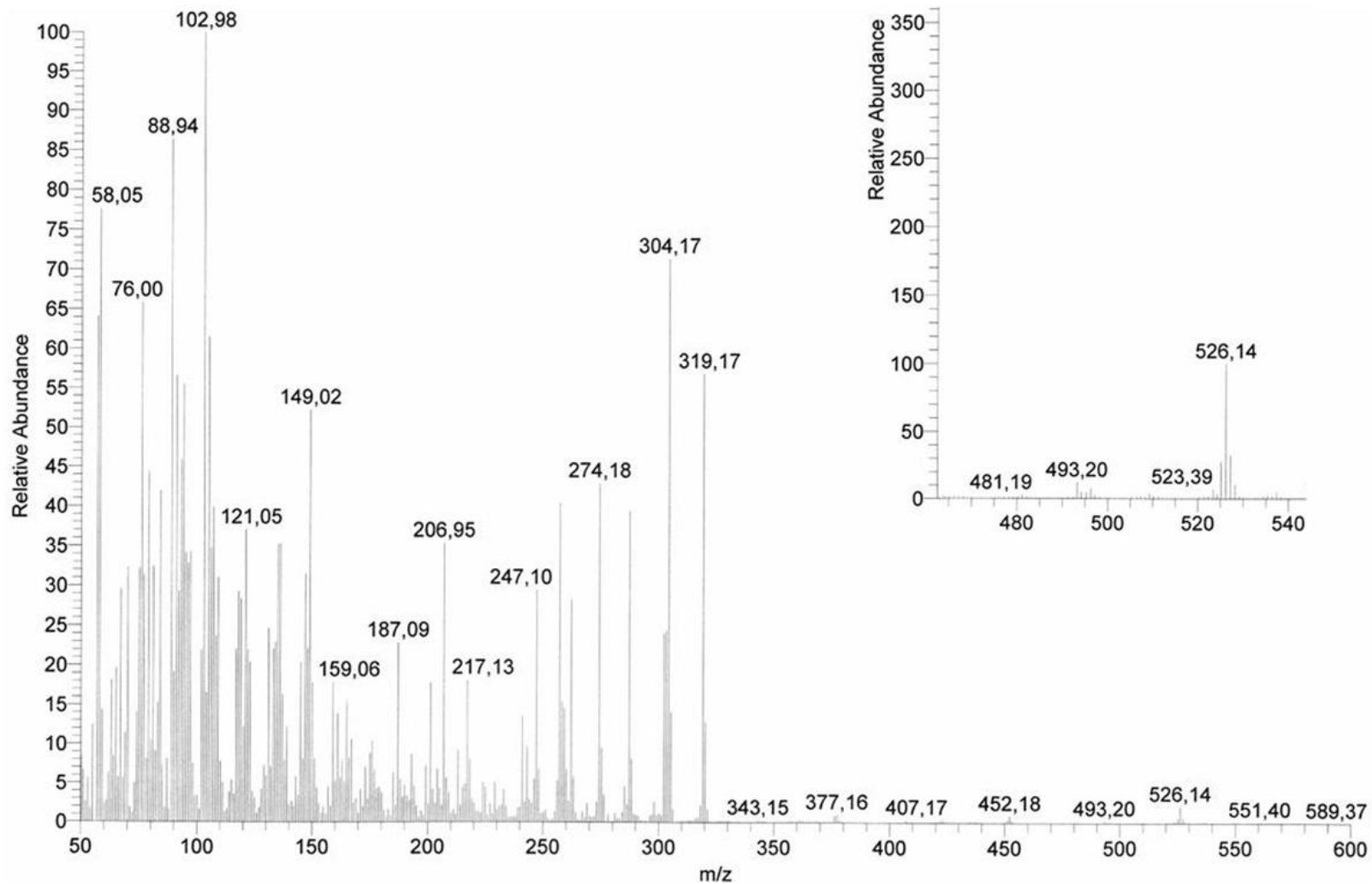
E R NOESY-11. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **52**.



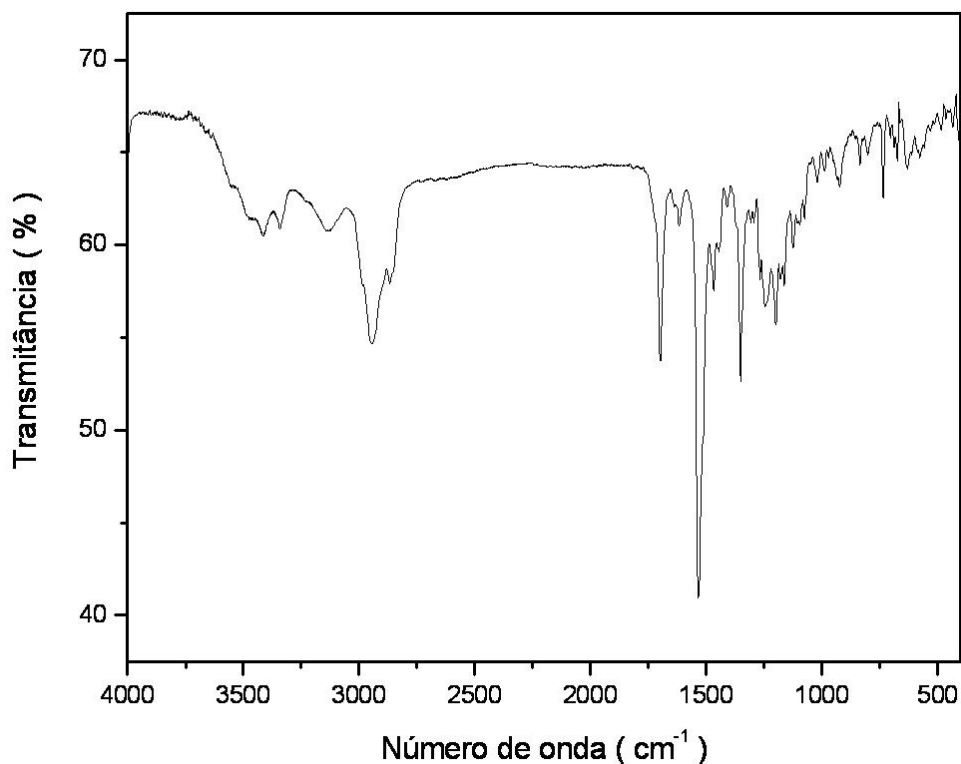
**E R NOESY-11 - Expansão 1.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **52**.



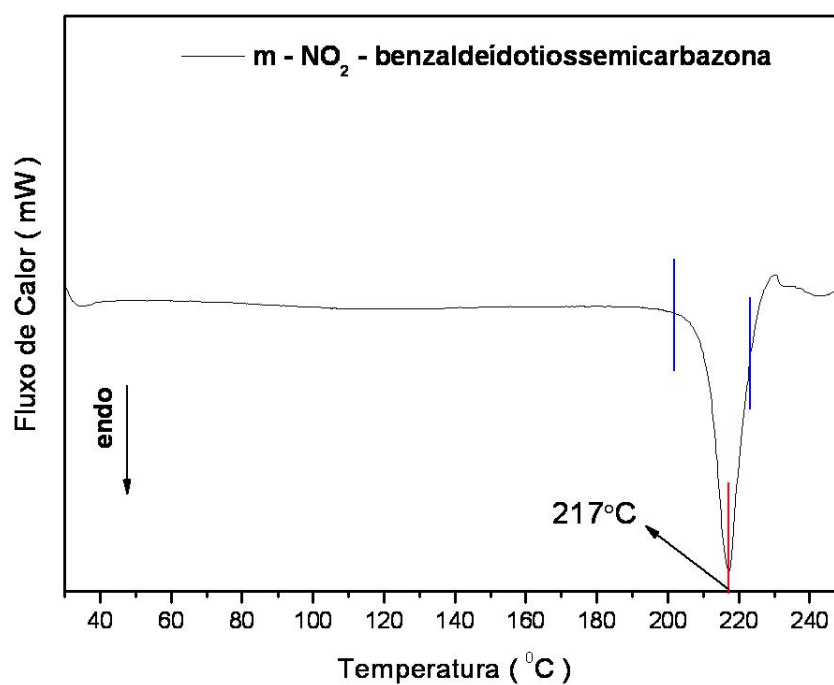
**E R NOESY-11 - Expansão 2.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **52**.



**E M-10.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,72 - 2,79) do composto **52**.



E IV-11. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **52**.

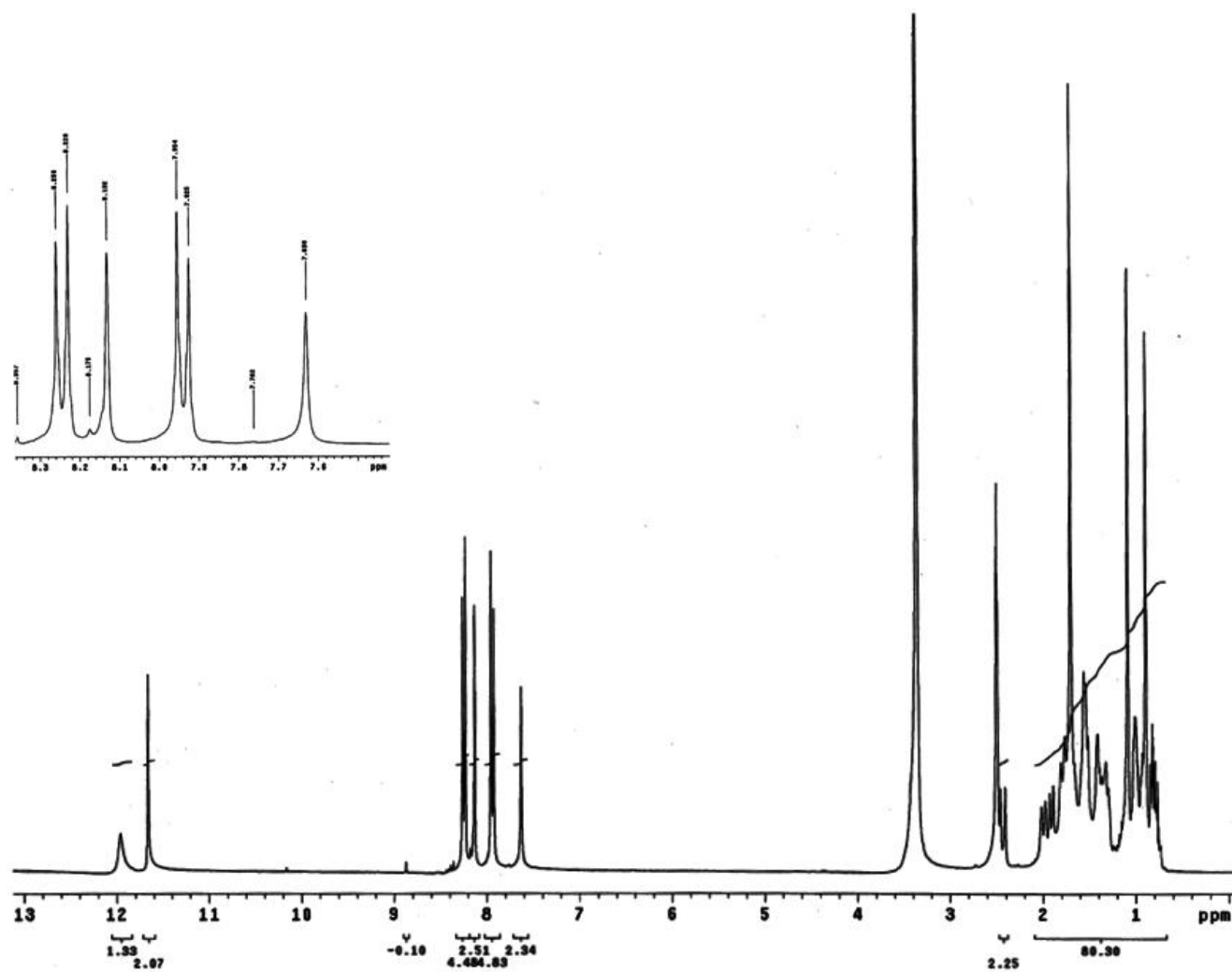


DSC-11. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto **52**.

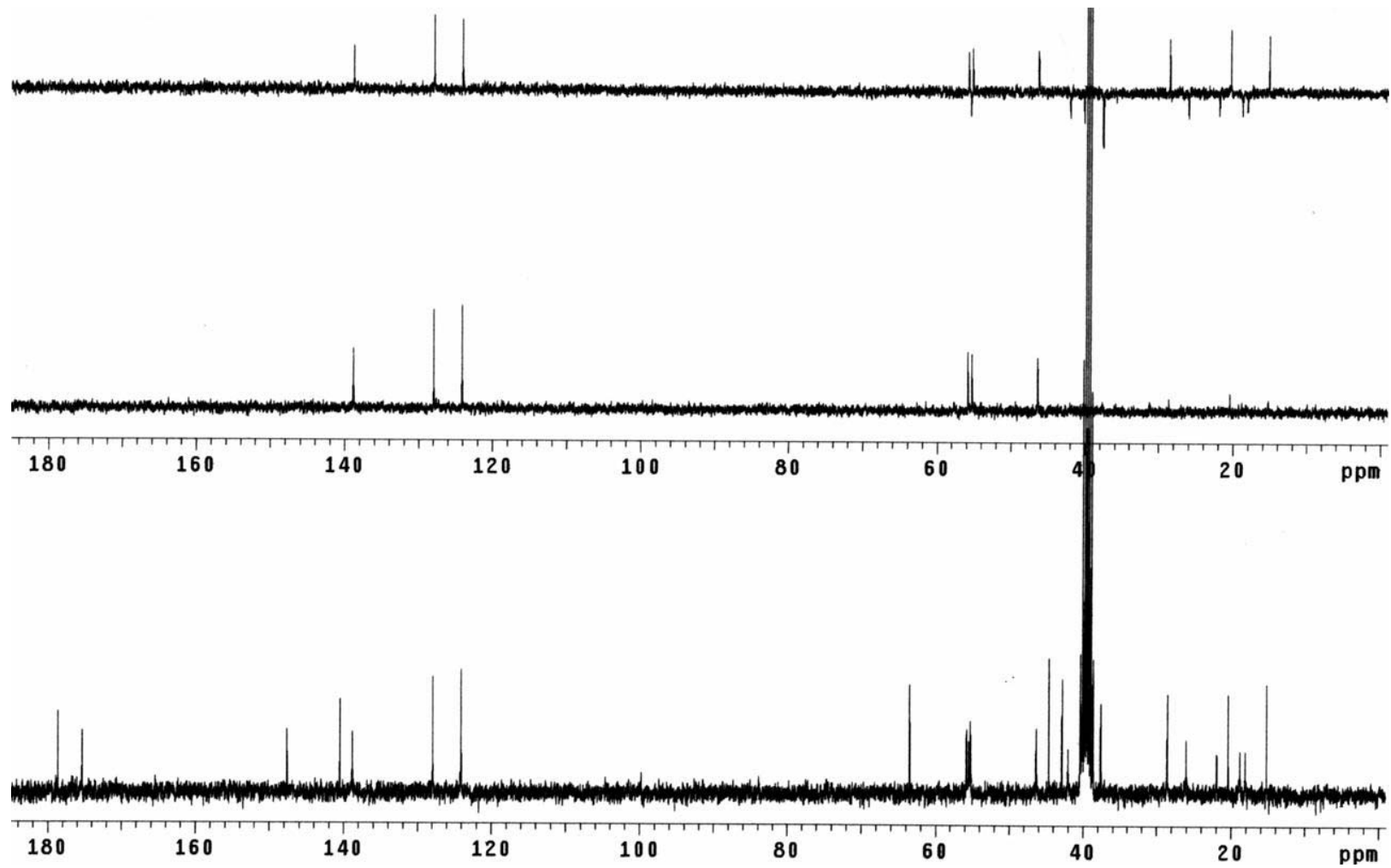


**Tabela 16.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) para o composto **53**.

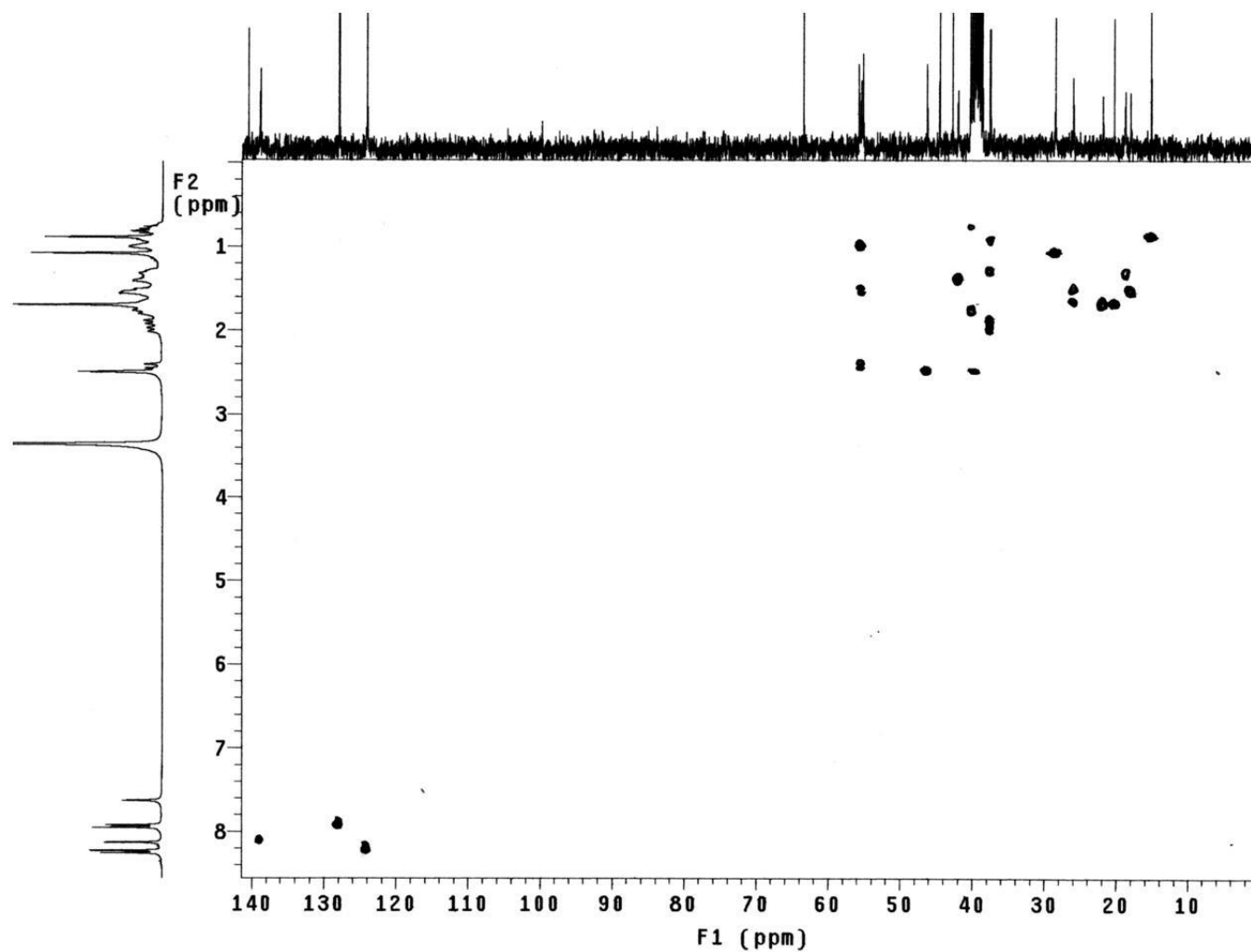
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,66 (1H, s)	—	H1''
<b>3</b>	175,3 (C)	—	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,63 (1H, s)	—	—
<b>1'</b>	40,1 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,72 - 0,82 (m)	H1b'	—
		H1b': 1,70 - 1,82 (m)	H1a'	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2': 1,22 - 1,36 (m)	—	—
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,90 - 1,02 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,6)	H3a'	—
<b>4'</b>	44,6 (C)	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,01 (m)	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,59 - 1,74 (m)	H5' e H7'	H20'
<b>7'</b>	42,0 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,41 (m)	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	—	—
<b>9'</b>	55,2 (CH)	H9': 1,01 (m)	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,44 - 1,58 (m)	H9'	—
<b>12'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,22 - 1,34 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,91 (dl, 11,4)	H12a'	—
<b>13'</b>	46,3 (CH)	H13': 2,40 - 2,52 (m)	H12a'	H17'
<b>14'</b>	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14': 1,46 - 1,56 (m)	—	—
		H14': 1,58 - 1,60 (m)	—	—
<b>15'</b>	55,5 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,44 - 1,57 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,43 (dl, 14,7)	H15a'	—
<b>16'</b>	63,5 (C)	—	—	—
<b>17'</b>	20,3 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	H13'
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	—
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,96 (s)	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	H6'
<b>1''</b>	138,8 (CH)	H1'': 8,13 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H3''/H7''
<b>2''</b>	140,5 (C)	—	—	—
<b>3''</b>	127,9 (CH)	H3'': 7,94 (d, 9,0)	H4''/H6''	H1''
<b>4''</b>	124,0 (CH)	H4'': 8,24 (d, 9,0)	H3''/H7''	—
<b>5''</b>	147,6 (C)	—	—	—
<b>6''</b>	124,0 (CH)	H6'': 8,24 (d, 9,0)	H3''/H7''	—
<b>7''</b>	127,9 (CH)	H7'': 7,94 (d, 9,0)	H4''/H6''	H1''



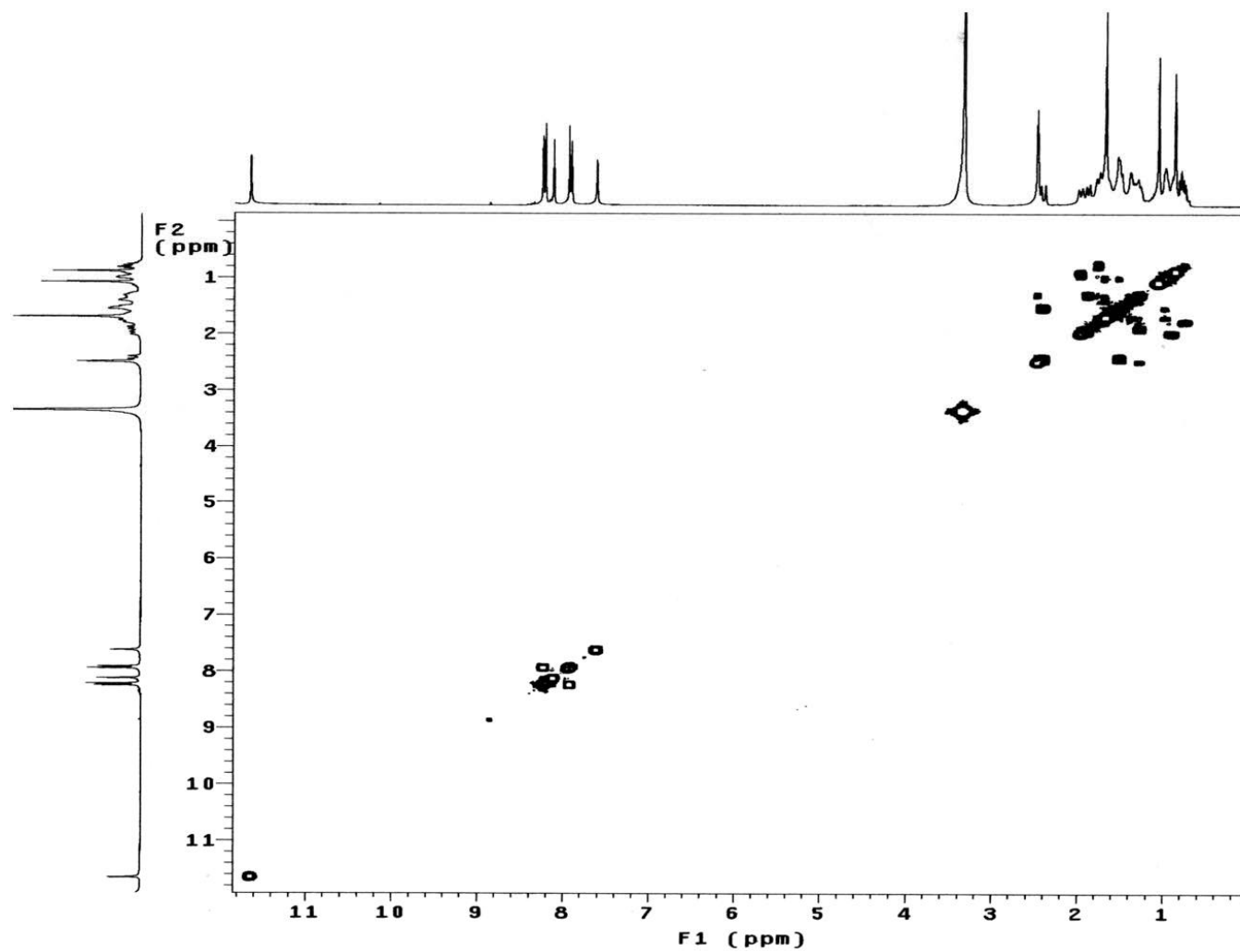
E R  $^1\text{H}$ -12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **53**.



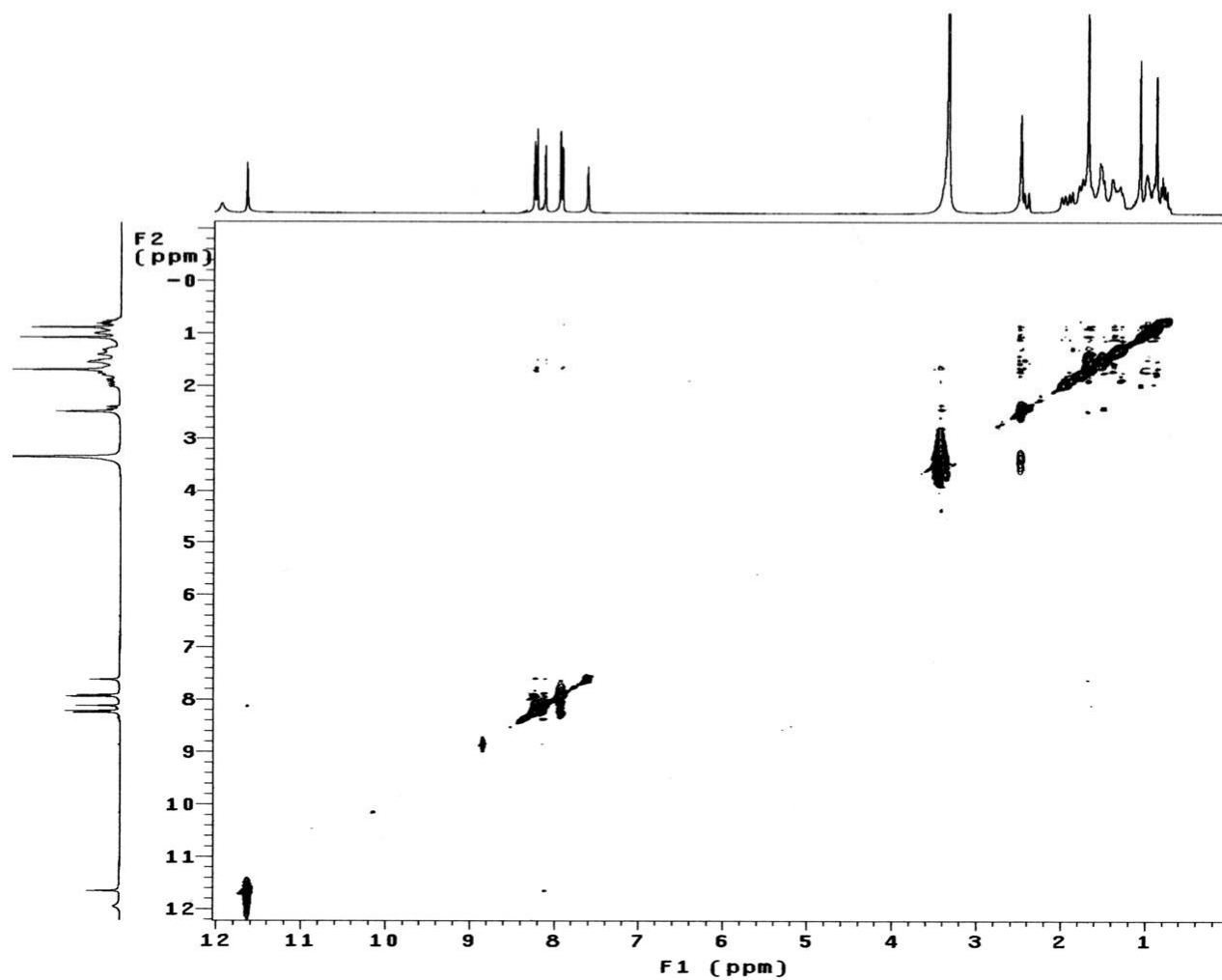
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-12. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ /TMS) do composto **53**.



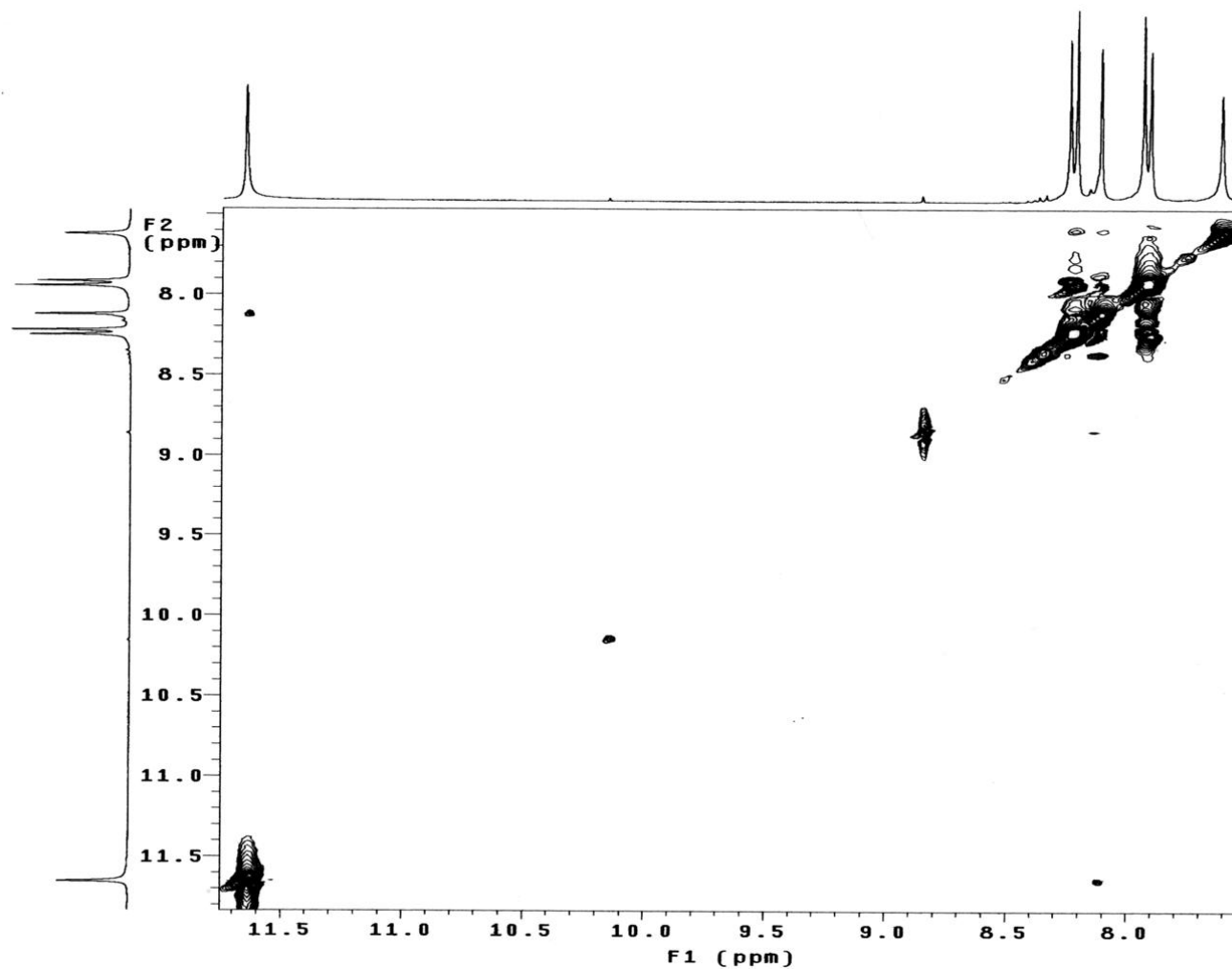
**E R HMQC-12.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **53**.



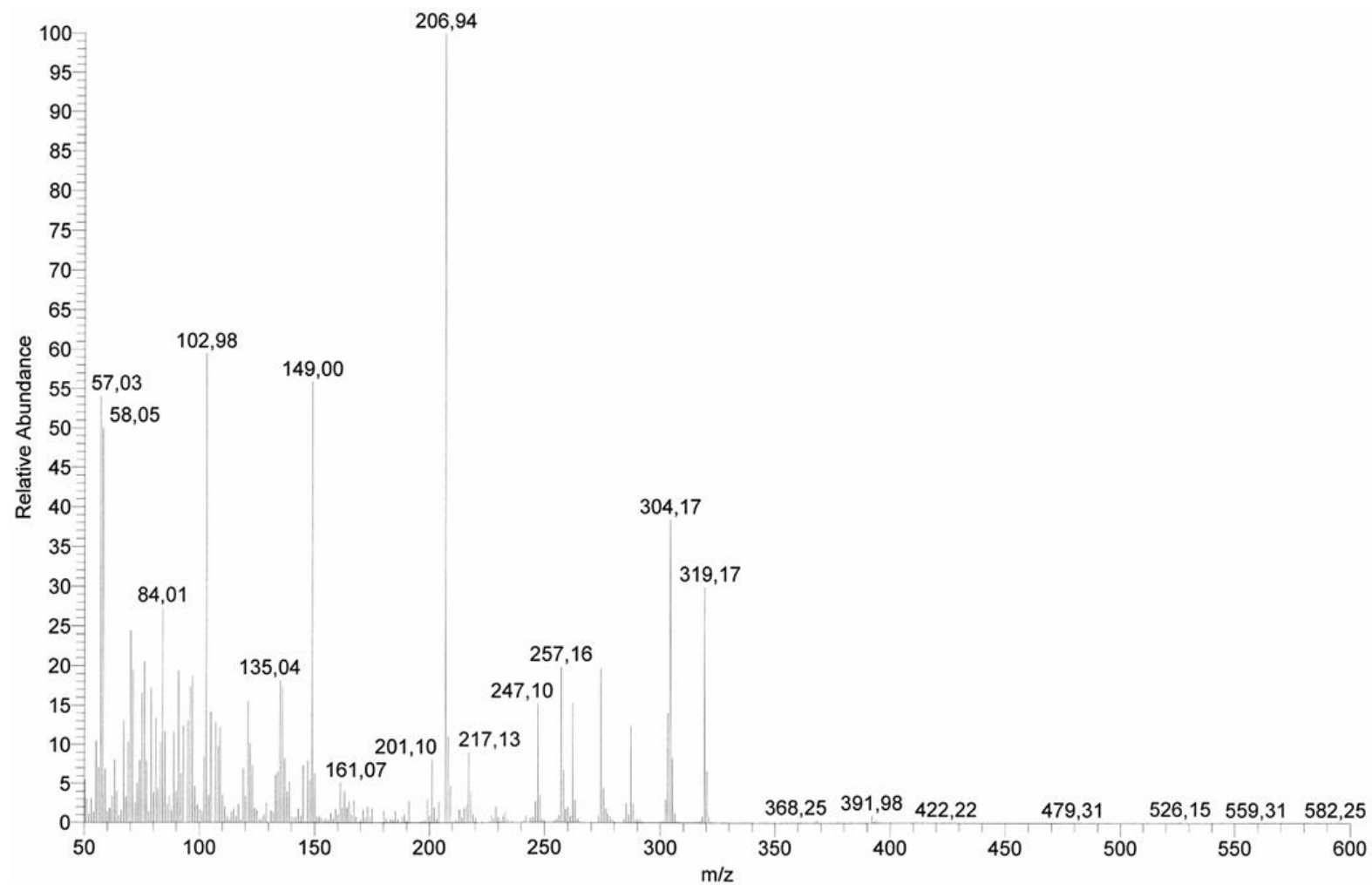
**E R COSY-12.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **53**.



E R NOESY-12. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **53**.

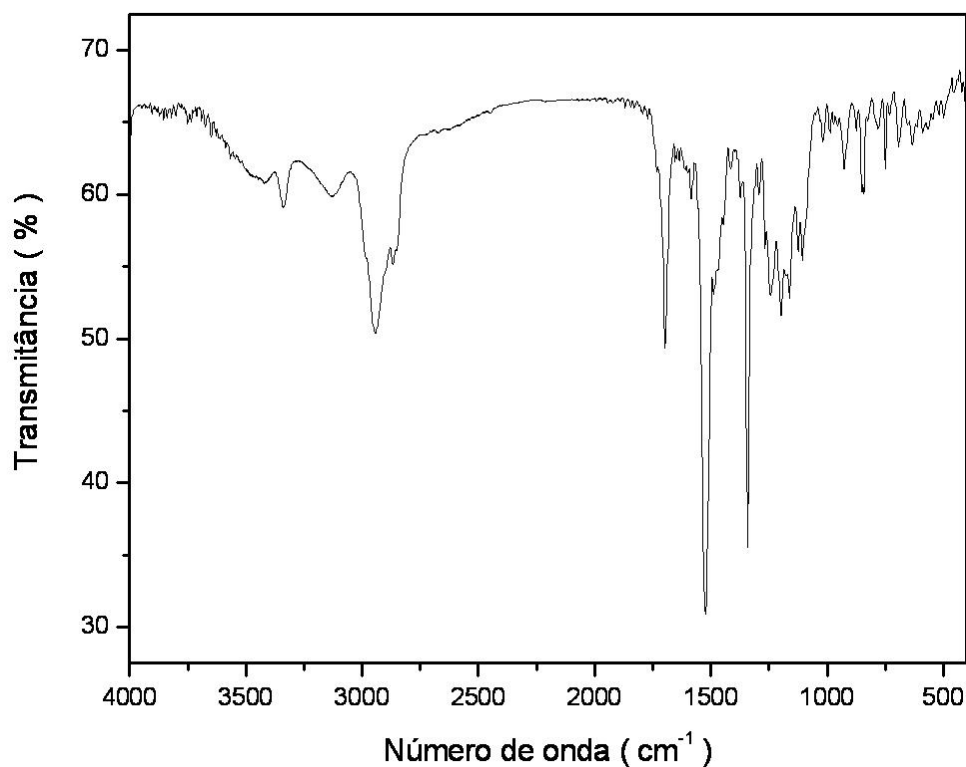


E R NOESY-12 - Expansão. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **53**.

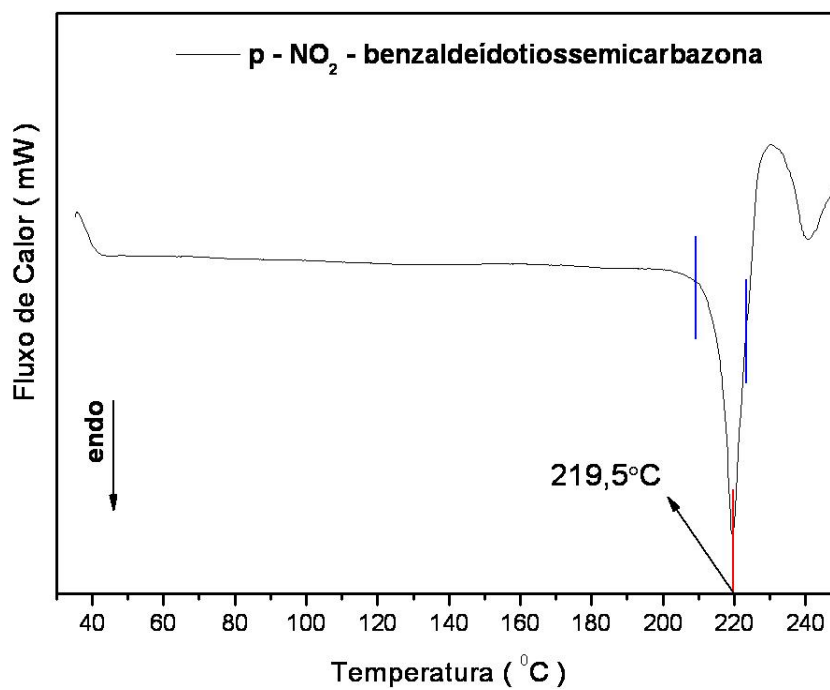


**E M-11.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,14 - 2,19) do composto **53**.



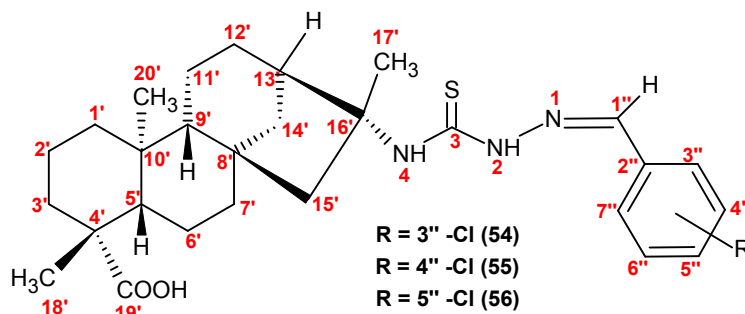


E IV-12. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **53**.



DSC-12. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto **53**.

### 5.6.3. *orto* (**54**), *meta* (**55**) e *para* (**56**) cloro-benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico



Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  da série de benzaldeído-tiossemicarbazonas substituídas com o grupo cloro (**54** a **56**),  $E R \ ^1\text{H-13}$  a  $E R \ ^1\text{H-15}$ , foram observados padrões de sinais semelhantes entre eles, tais como os dos hidrogênios do grupo carboxila em  $\delta_{\text{H}}$  11,96 (H19', s), os de NH, ligados à porção terpênica entre  $\delta_{\text{H}}$  7,53 e 7,58 (HN<sub>4</sub>, s) e à porção imínica entre  $\delta_{\text{H}}$  11,43 e 11,58 (HN<sub>2</sub>, s) e os dos hidrogênios imínicos entre  $\delta_{\text{H}}$  8,02 e 8,44 (H1'', s). As diferenças entre os compostos **54** a **56** foram observadas apenas para os sinais dos hidrogênios do sistema aromático de acordo com a posição do grupo cloro: para o composto **54** foram observados sinais de (H4'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,50 (m), (H5''/H6'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,41 (m) e (H7'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,97 (m); para o composto **55** foram observados sinais de (H3''/H6'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,45 (m), (H5'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,62 (m) e (H7'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,76 (m) e para o composto **56** foram observados sinais de (H3''/H7'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,70 (d, 8,5) e de (H4''/H6'') em  $\delta_{\text{H}}$  7,48 (d, 8,5) que são indicativos de substituição *para*.

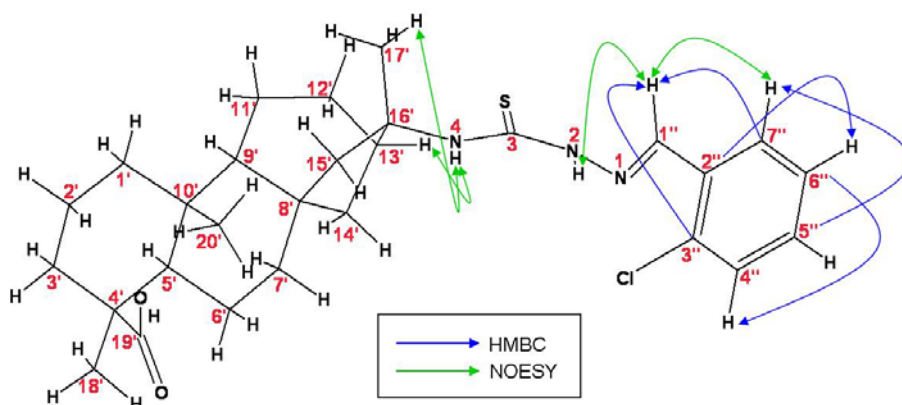
Nos espectros de  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ ,  $E R \ ^{13}\text{C}/\text{DEPT-13}$  a  $E R \ ^{13}\text{C}/\text{DEPT-15}$ , foi verificado a existência de 28 sinais de carbonos, sendo 8 C, 8 CH, 9 CH<sub>2</sub> e 3 CH<sub>3</sub>. Nestes, destacam-se os sinais dos carbonos carboxílicos em  $\delta_{\text{C}}$  178,6 (C19'), dos tiocarbonílicos entre  $\delta_{\text{C}}$  175,1 e 175,2 (C3) e dos imínicos entre  $\delta_{\text{C}}$  137,5 e 140,1 (CH1''). As diferenças entre os compostos **54** a **56** foram observadas apenas para os sinais dos carbonos do sistema aromático de acordo com a posição do grupo cloro: para o composto **54** os sinais dos carbonos não ligados a hidrogênio em  $\delta_{\text{C}}$  131,4 (C2'') e em  $\delta_{\text{C}}$  133,0 (C3'') e os dos carbonos metínicos em  $\delta_{\text{C}}$  130,0 (CH4''),

$\delta_C$  131,2 (CH5''),  $\delta_C$  127,7 (CH6'') e  $\delta_C$  127,2 (CH7''); para o composto **55** os sinais dos carbonos não ligados a hidrogênio em  $\delta_C$  136,3 (C2'') e em  $\delta_C$  133,7 (C4'') e os carbonos metínicos em  $\delta_C$  129,5 (CH3''),  $\delta_C$  125,7 (CH5''),  $\delta_C$  130,7 (CH6'') e  $\delta_C$  126,3 (CH7'') e para o composto **56** os sinais dos carbonos não ligados a hidrogênio em  $\delta_C$  133,0 (C2'') e em  $\delta_C$  134,3 (CH5'') e os dos carbonos metínicos em  $\delta_C$  128,9 (CH3''/CH7'') e  $\delta_C$  128,6 (CH4''/CH6'').

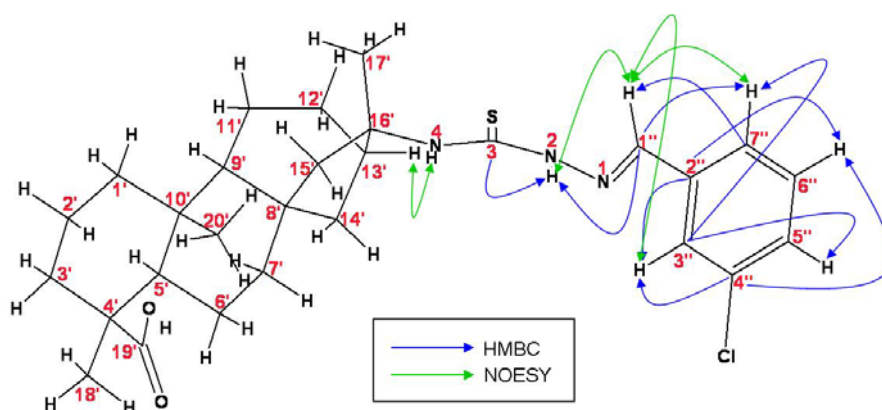
Nos mapas de contornos HMQC e HMBC do composto **54**, **E R HMQC-13** e **E R HMBC-6**, **Tabela 17**, foi possível identificar as correlações do C2'' com o hidrogênio imínico H1'' e com H5''/H6'', sinais em sobreposição, do C3'' com o hidrogênio imínico H1'', do C5'' com H7'', do C6'' com H4'' e do C7'' com H1'', portanto, estas informações confirmam padrão de substituição *orto*; para o composto **55**, **E R HMQC-14** e **E R HMBC-7**, **Tabela 18**, foram observadas as correlações do C2'' com o hidrogênio imínico H1'', H3'' e H6'', do C3'' com H5'' e H7'', do C4'' com H3'' e H6'', do C5'' com H7'' e do C7'' com H1'' e, portanto, estas informações confirmam padrão de substituição *meta*. Para o composto **56** não foi necessário o uso do mapa de contornos HMBC, bastando as interpretações dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  serem auxiliadas pelo mapa de contornos HMQC, **E R HMQC-15**, **Tabela 19**.

Nos mapas de contornos COSY, **E R COSY-13** a **E R COSY-15**, foram observadas as correlações para o composto **54** de H4'' com H5''/H6'' e H5''/H6'' com H7''; para o composto **55** de H5'' e H7'' com H3''/H6'' e para o composto **56** de H3''/H7'' com H4''/H6''.

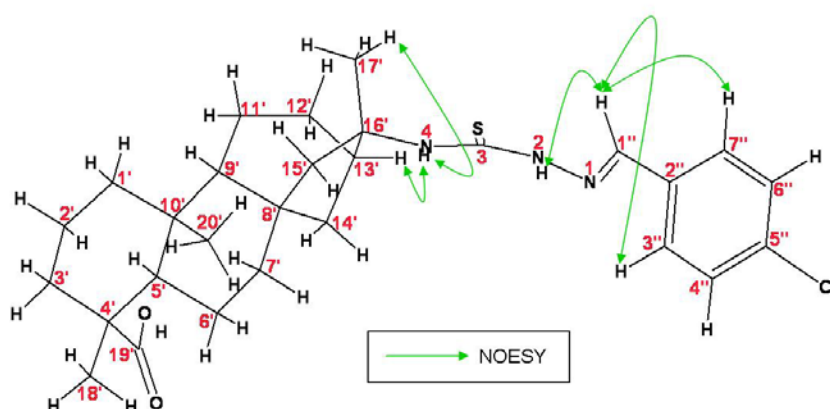
Nos mapas de contornos NOESY, **E R NOESY-13** a **E R NOESY-15**, foram observadas, principalmente, as interações espaciais de H1'' com H<sub>N2</sub> e H7'', configuração *E*, **Figuras 23** a **25**.



**Figura 23.** Principais correlações de HMBC e NOESY do composto **54**.



**Figura 24.** Correlações de HMBC e NOESY do composto **55**.



**Figura 25.** Principais correlações de NOESY do composto **56**.

Nos espectros na região do infravermelho, **E IV-13** a **E IV-15**, foi observada uma banda alargada entre 1075 e 1095  $\text{cm}^{-1}$  característica da deformação axial de C-Cl aromático. Ainda foram observadas bandas típicas da deformação angular simétrica fora do plano de sistemas aromático substituídos em 756  $\text{cm}^{-1}$  (*orto*) para o composto **54**, em 896, 784 e 683  $\text{cm}^{-1}$  (*meta*) para o composto **55** e em 824  $\text{cm}^{-1}$  (*para*) para o composto **56**<sup>94,95</sup>.

Nos espectros de massas, **E M-12** a **E M-14**, o íon molecular dos compostos **54** a **56** foi observado em  $m/z$  515.

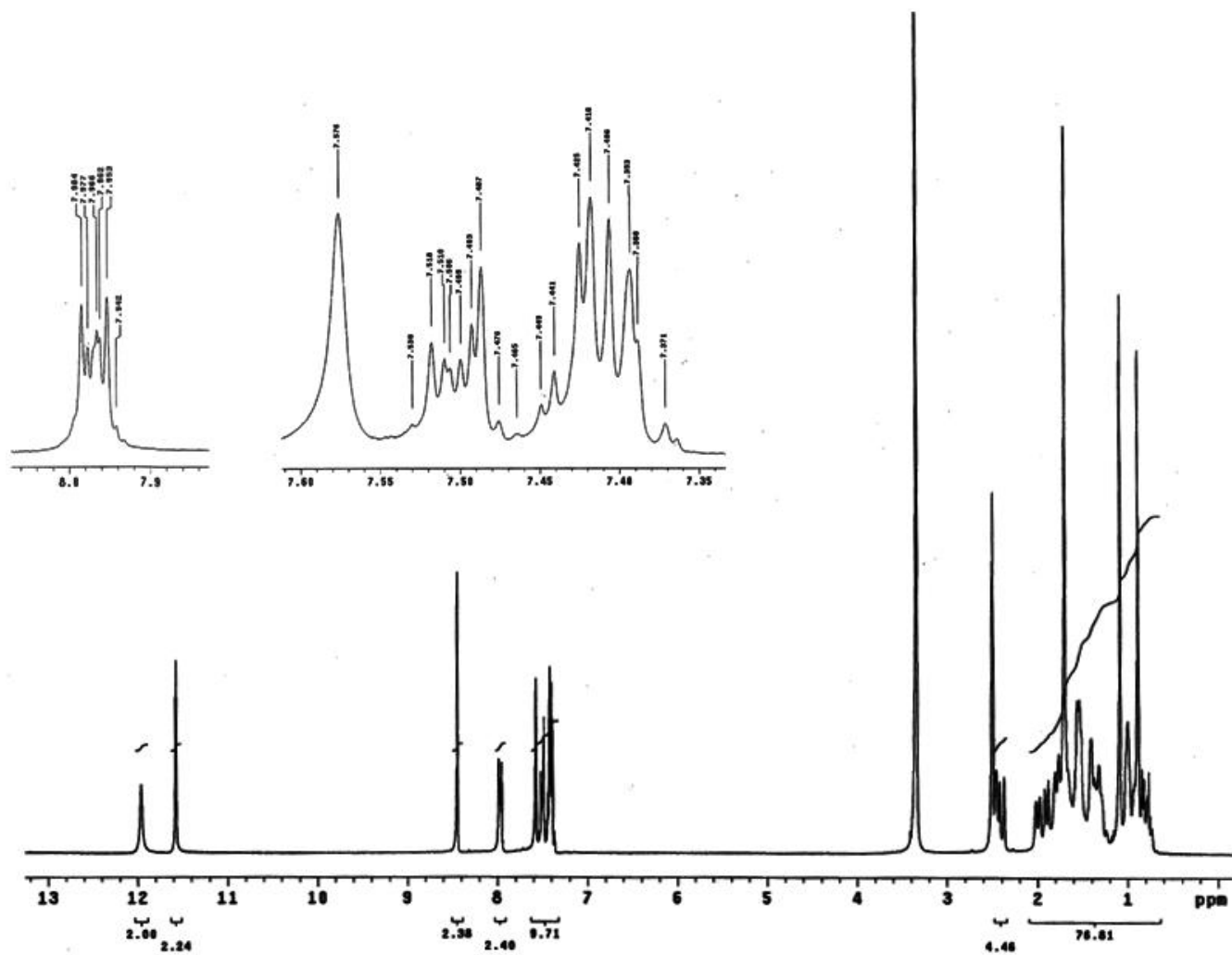
Os pontos de fusão dos compostos **54** a **56**, determinados por DSC, **Tabela 20**, foram de 202,5 °C no **54**, 207,0 °C no **55**, e 223,5 °C no **56**. Também foram observadas degradações imediatamente após o processo de fusão, **DSC-13** a **DSC-15**.

O  $\alpha_D^{20}$  determinado para o composto **54** foi de -21,20° (DMSO, 0,025  $\text{g mL}^{-1}$ ), para **55** -8,08° (DMSO, 0,026  $\text{g mL}^{-1}$ ) e para **56** -8,00° (DMSO, 0,025  $\text{g mL}^{-1}$ ), **Tabela 21**.

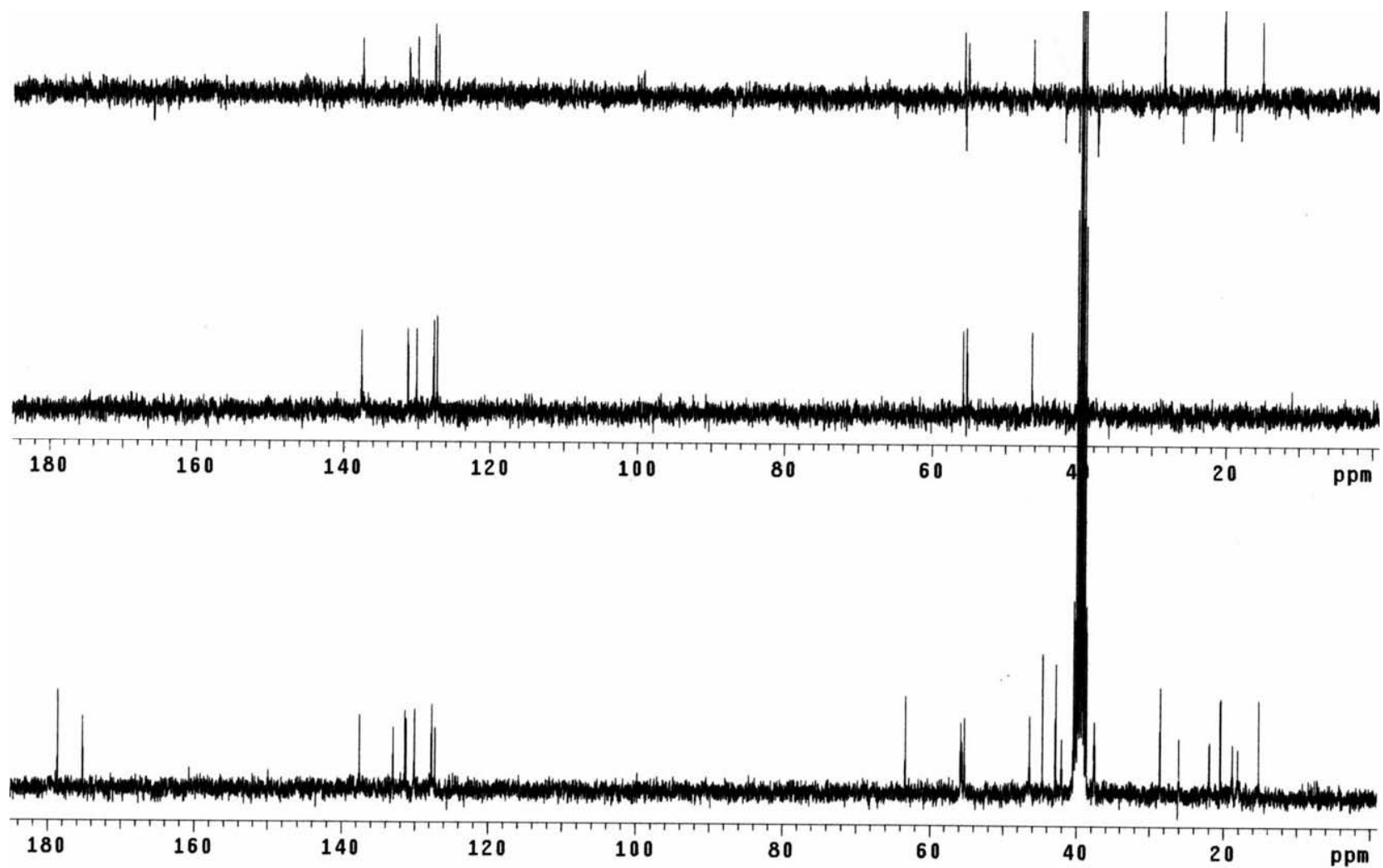
Assim, de acordo com os dados descritos, o composto **54** foi identificado e caracterizado como sendo o **N1-(E)-2-cloro-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona**, o composto **55** como o **N1-(E)-3-cloro-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona** e o composto **56** como o **N1-(E)-4-cloro-fenil-N4-[ácido *ent*-cauran-16'( $\beta$ )-metil-19'-óico]-tiossemicarbazona**, todos  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_3\text{ClS}$ .

**Tabela 17.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) para o composto **54**.

	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,58 (1H, s)	—	—	H1''
<b>3</b>	175,2 (C)	—	H <sub>N2</sub>	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,58 (1H, s)	—	—	H13' e H17'
<b>1'</b>	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,76 - 0,82 (m)	—	H1b'	—
		H1b': 1,70 - 1,80 (m)	—	H1a'	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2a': 1,22 - 1,37 (m)	—	—	—
		H2b': 1,71 - 1,84 (m)	—	—	—
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,86 - 0,98 (m)	—	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,6)	H18'	H3a'	—
<b>4'</b>	44,6 (C)	—	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H18'	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,58 - 1,75 (m)	—	H5' e H7'	—
<b>7'</b>	42,0 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,28 - 1,44 (m)	H5' e H6'	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	—	—	—
<b>9'</b>	55,2 (CH)	H9': 1,00 (m)	H20'	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	H20'	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,43 - 1,62 (m)	—	H9'	—
<b>12'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,20 - 1,32 (m)	—	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,90 (dl, 11,4)	—	H12a'	—
<b>13'</b>	46,4 (CH)	H13': 2,46 (sl)	H17'	H12a'	H <sub>N4</sub> e H17'
<b>14'</b>	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14': 1,40 - 1,67 (m)	—	—	—
<b>15'</b>	55,6 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,46 - 1,68 (m)	—	H15b'	—
		H15b': 2,39 (dl, 14,7)	H17'	H15a'	—
<b>16'</b>	63,3 (C)	—	H17'	—	—
<b>17'</b>	20,4 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	H15a'	—	H <sub>N4</sub> e H13'
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	H3a'	—	—
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,96 (s)	H18'	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	H1b'	—	—
<b>1''</b>	137,5 (CH)	H1'': 8,44 (s)	H <sub>N2</sub>	—	H <sub>N2</sub> e H7''
<b>2''</b>	131,4 (C)	—	H1'' e H5''/H6''	—	—
<b>3''</b>	133,0 (C)	—	H1''	—	—
<b>4''</b>	130,0 (CH)	H4'': 7,50 (m)	—	H5''/H6''	—
<b>5''</b>	131,2 (CH)	H5'': 7,41 (m)	H7''	H4'' e H7''	—
<b>6''</b>	127,7 (CH)	H6'': 7,41 (m)	H4''	H4'' e H7''	—
<b>7''</b>	127,2 (CH)	H7'': 7,97 (m)	H1''	H5''/H6''	H1''

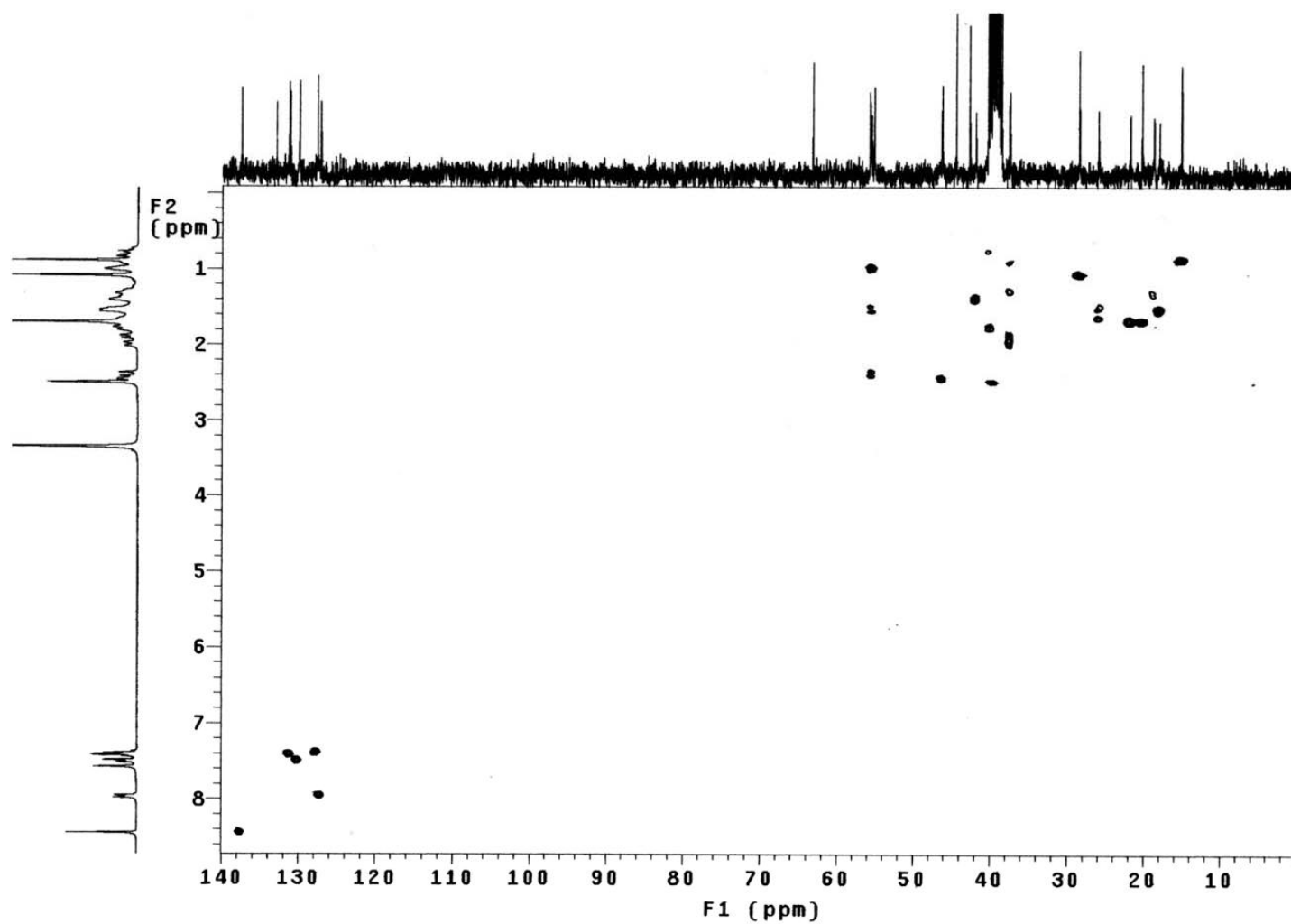


E R <sup>1</sup>H-13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **54**.

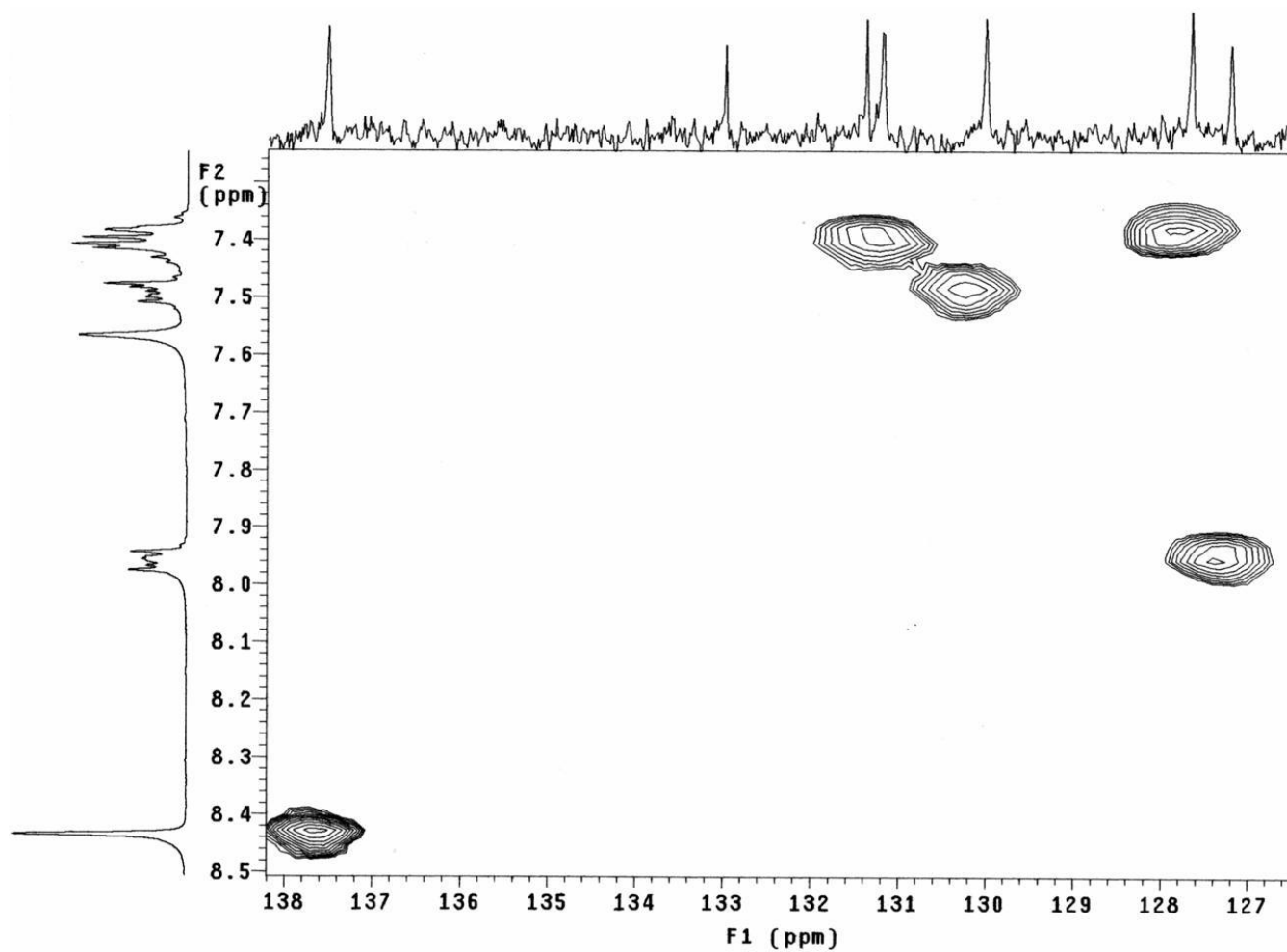


E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **54**.



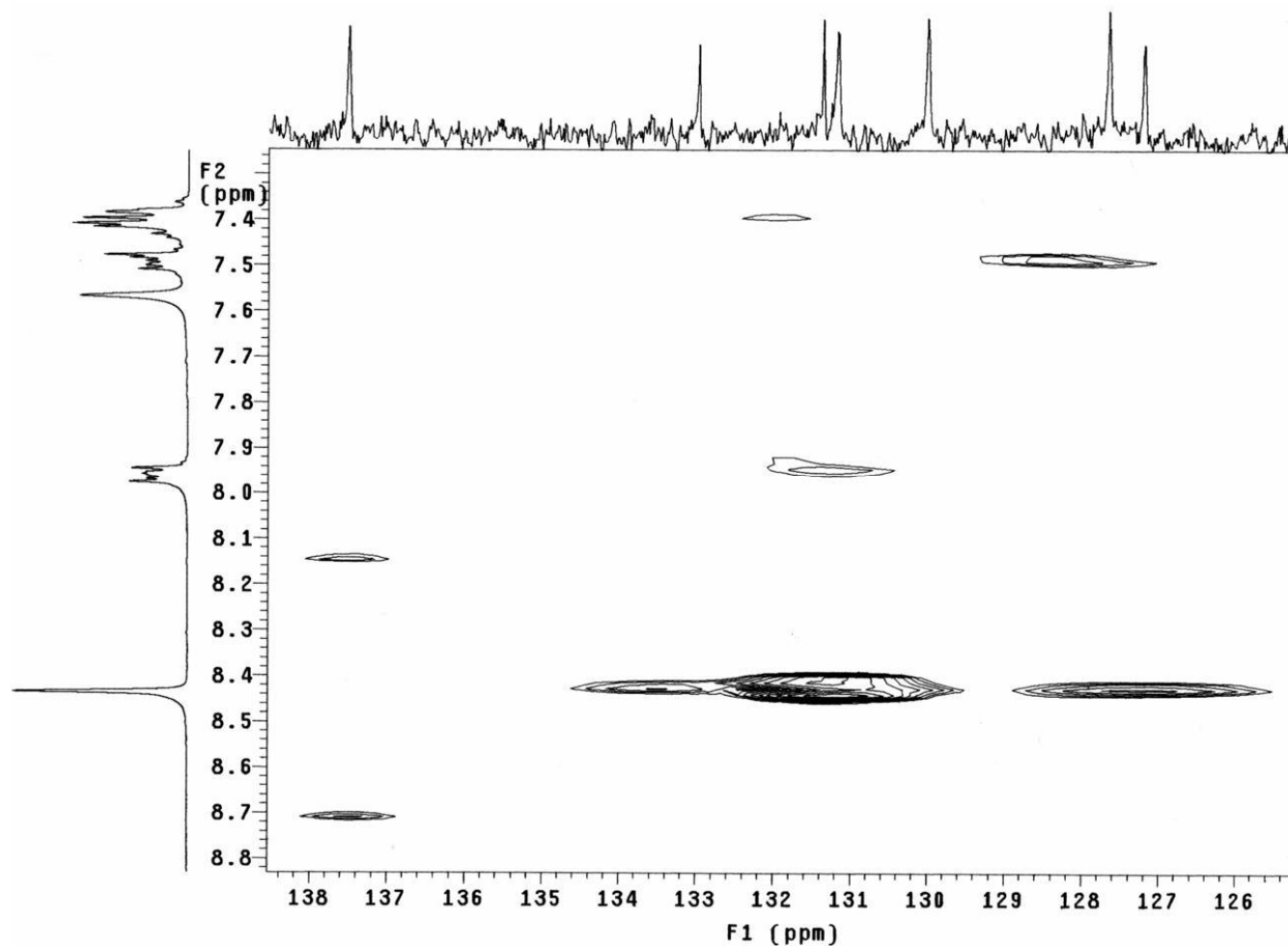


**E R HMQC-13.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **54**.

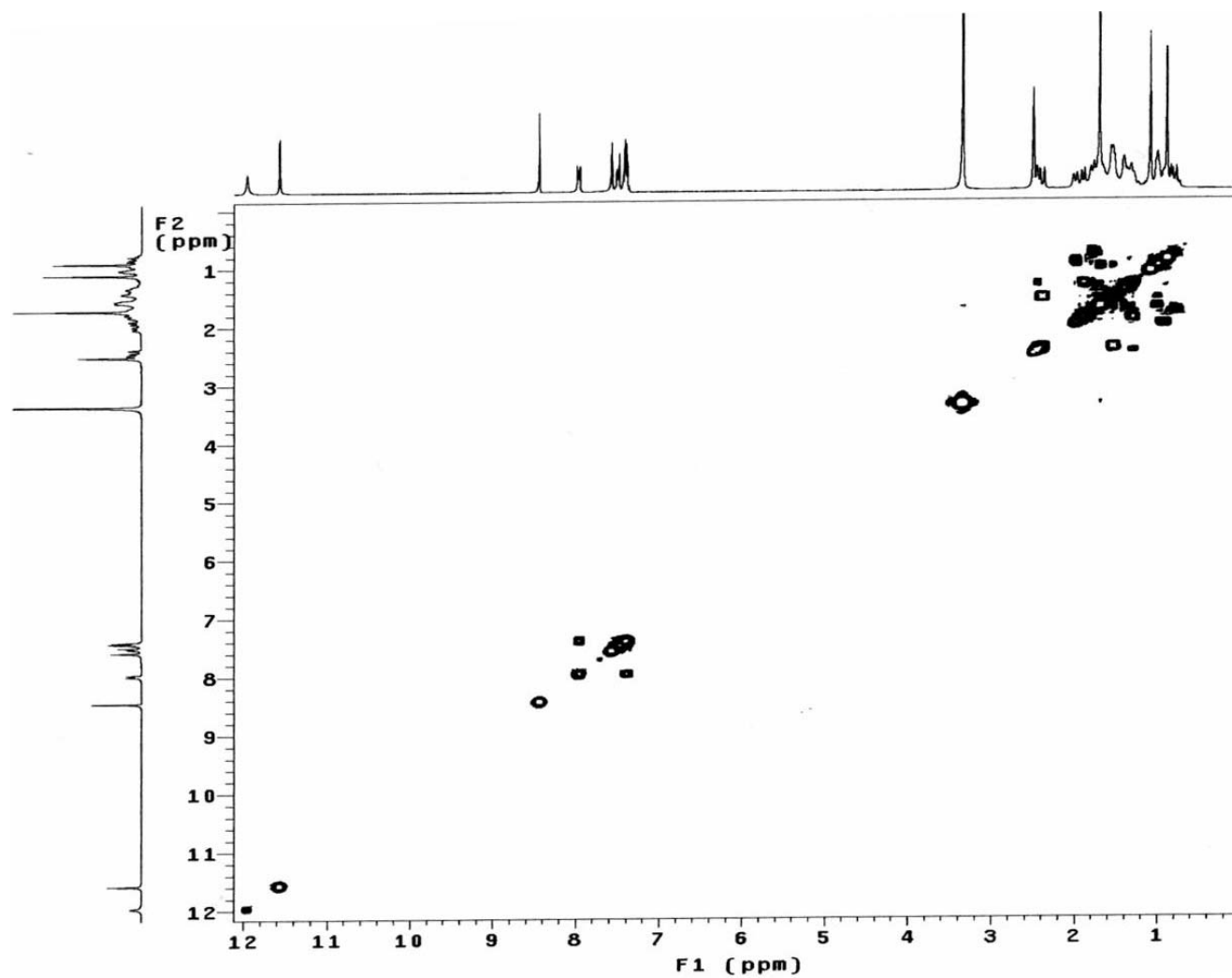


**E R HMQC-13 - Expansão.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **54**.

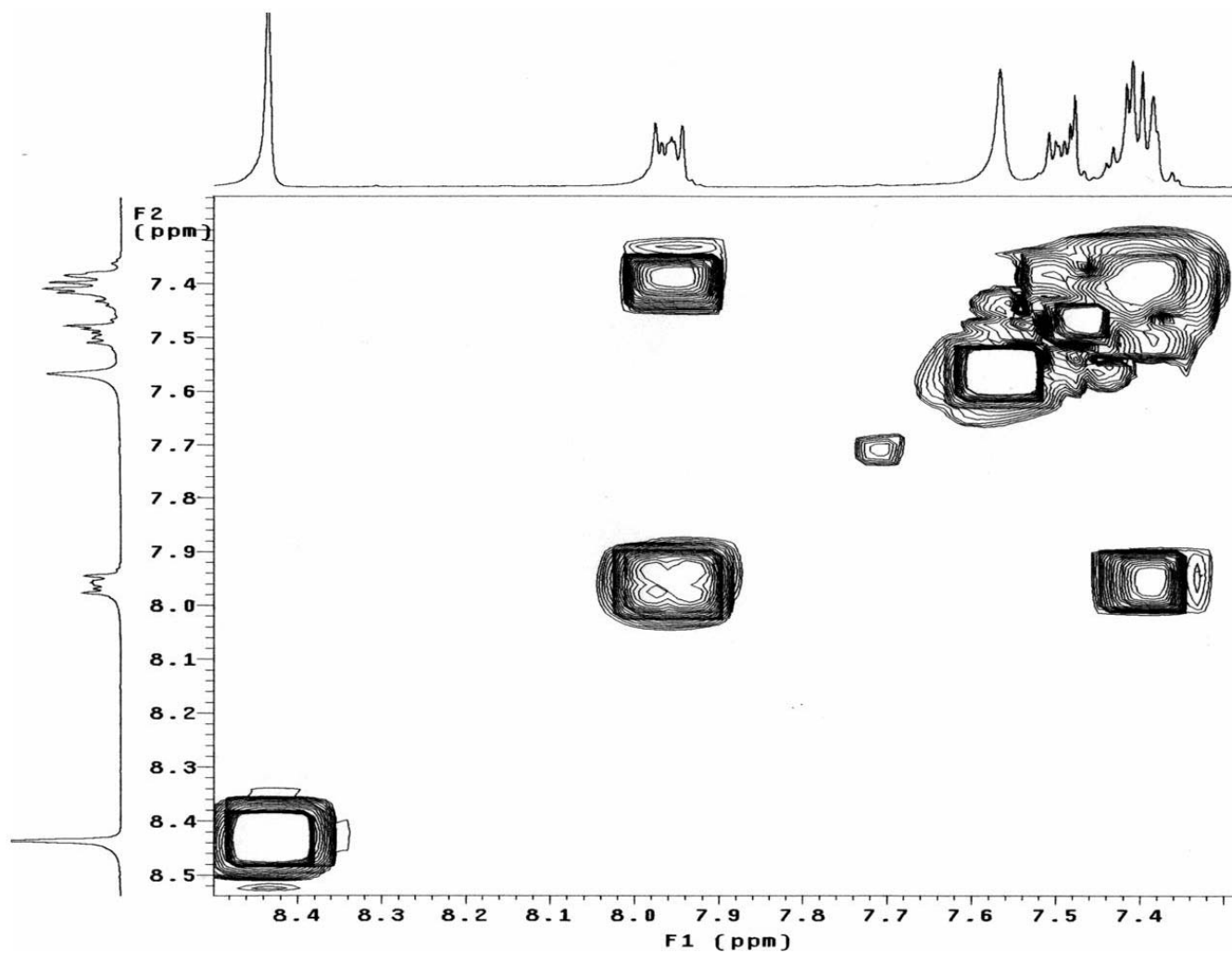




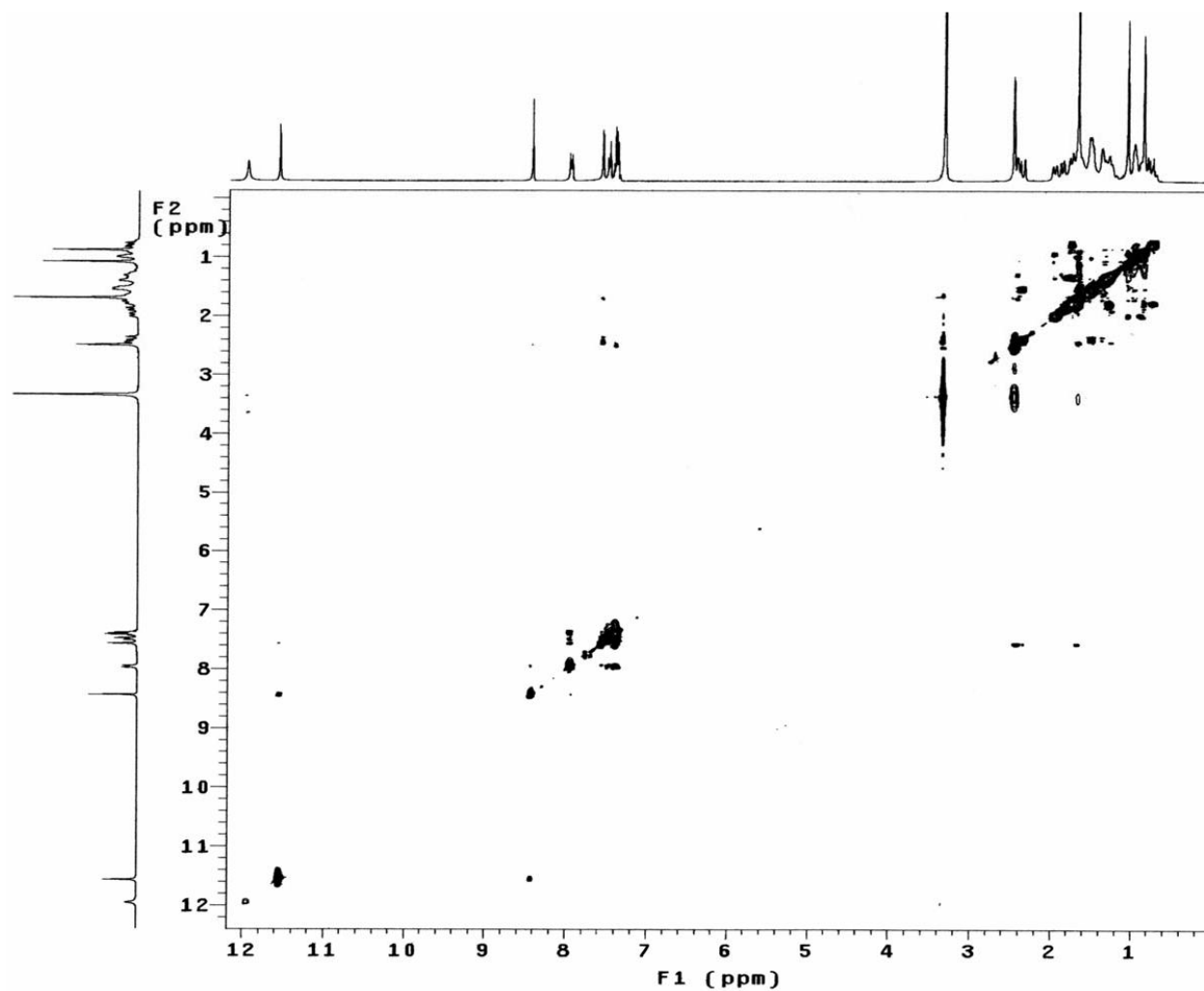
**E R HMBC-6 - Expansão.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **54**.



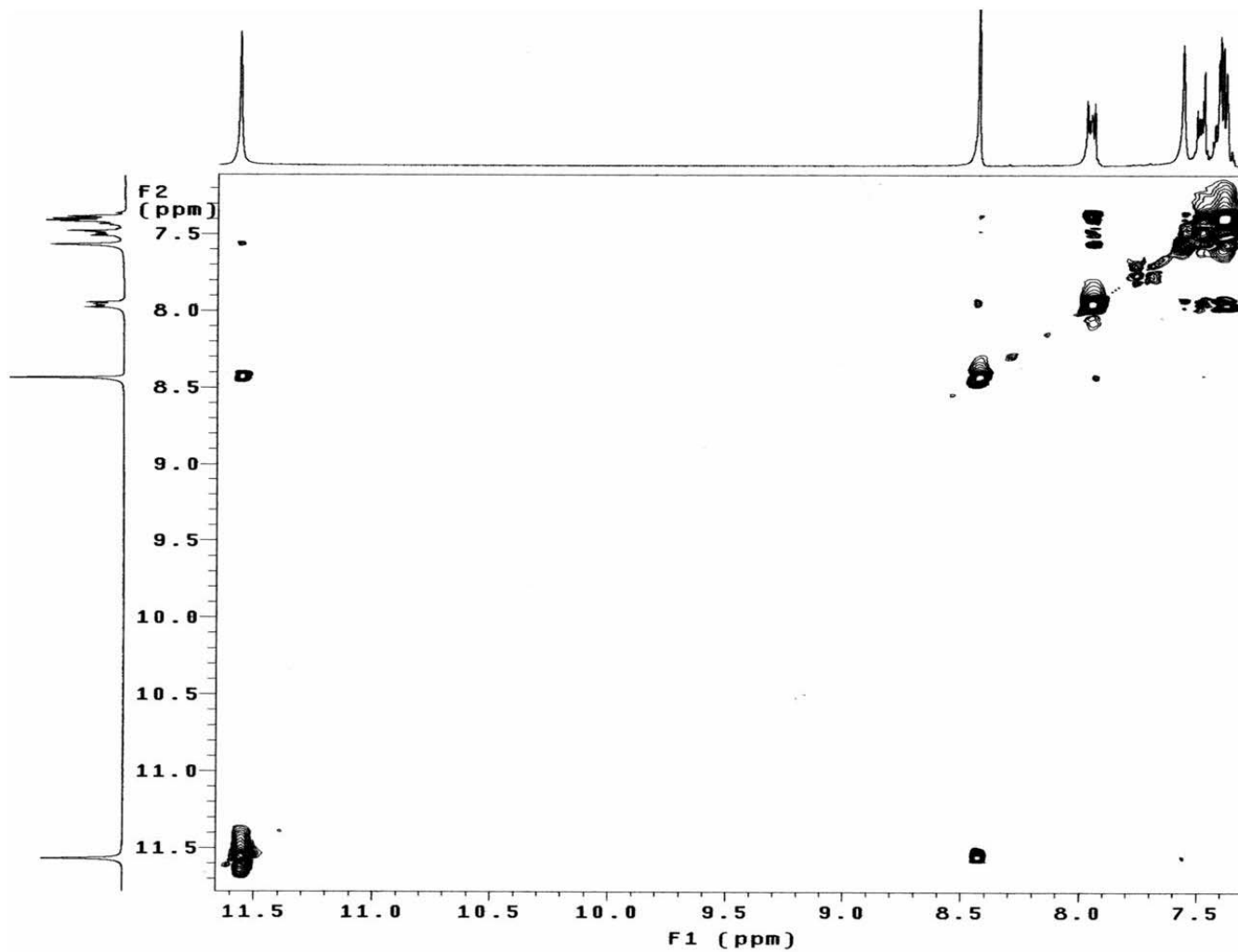
**E R COSY-13.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **54**.



**E R COSY-13 - Expansão.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **54**.

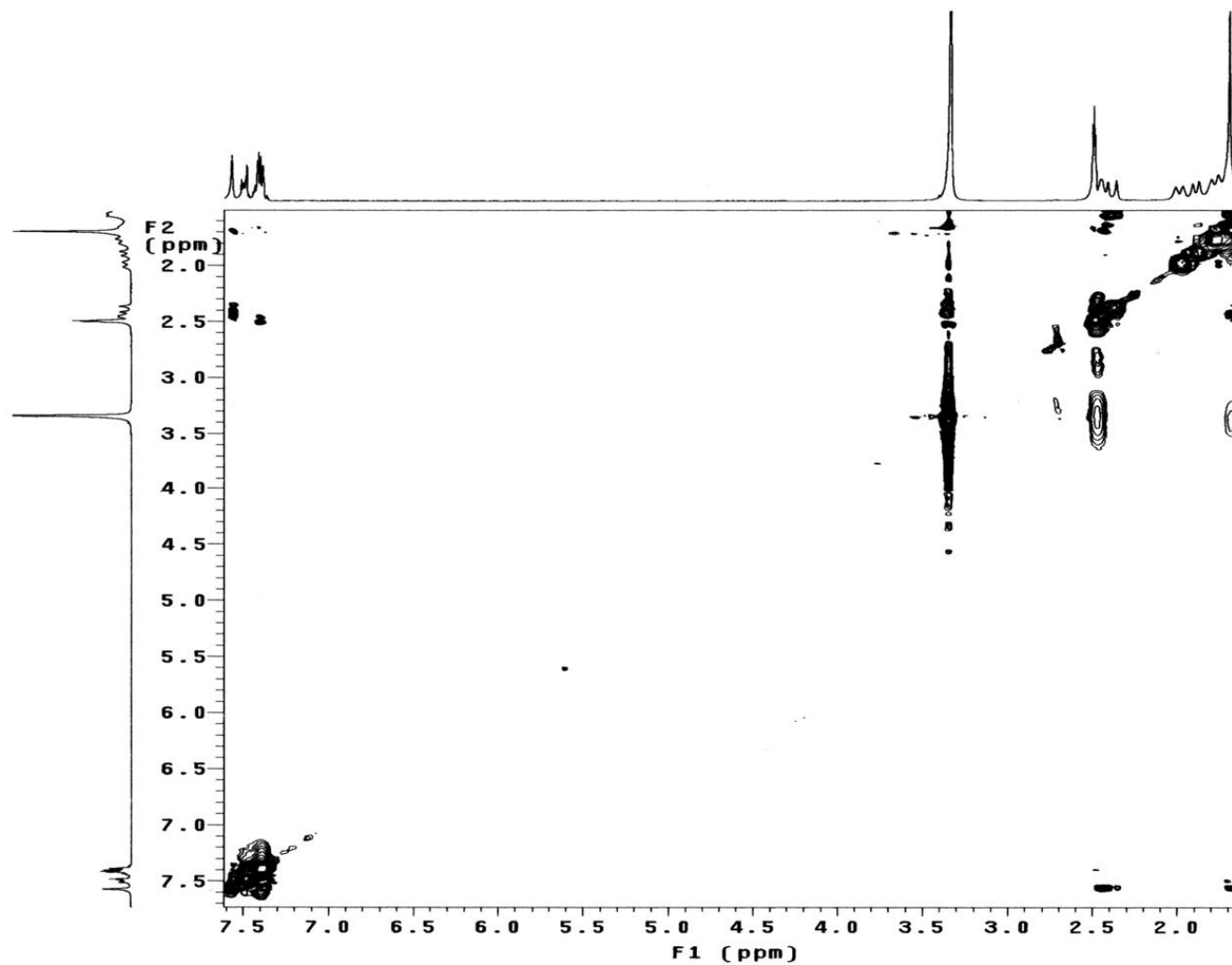


E R NOESY-13. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **54**.

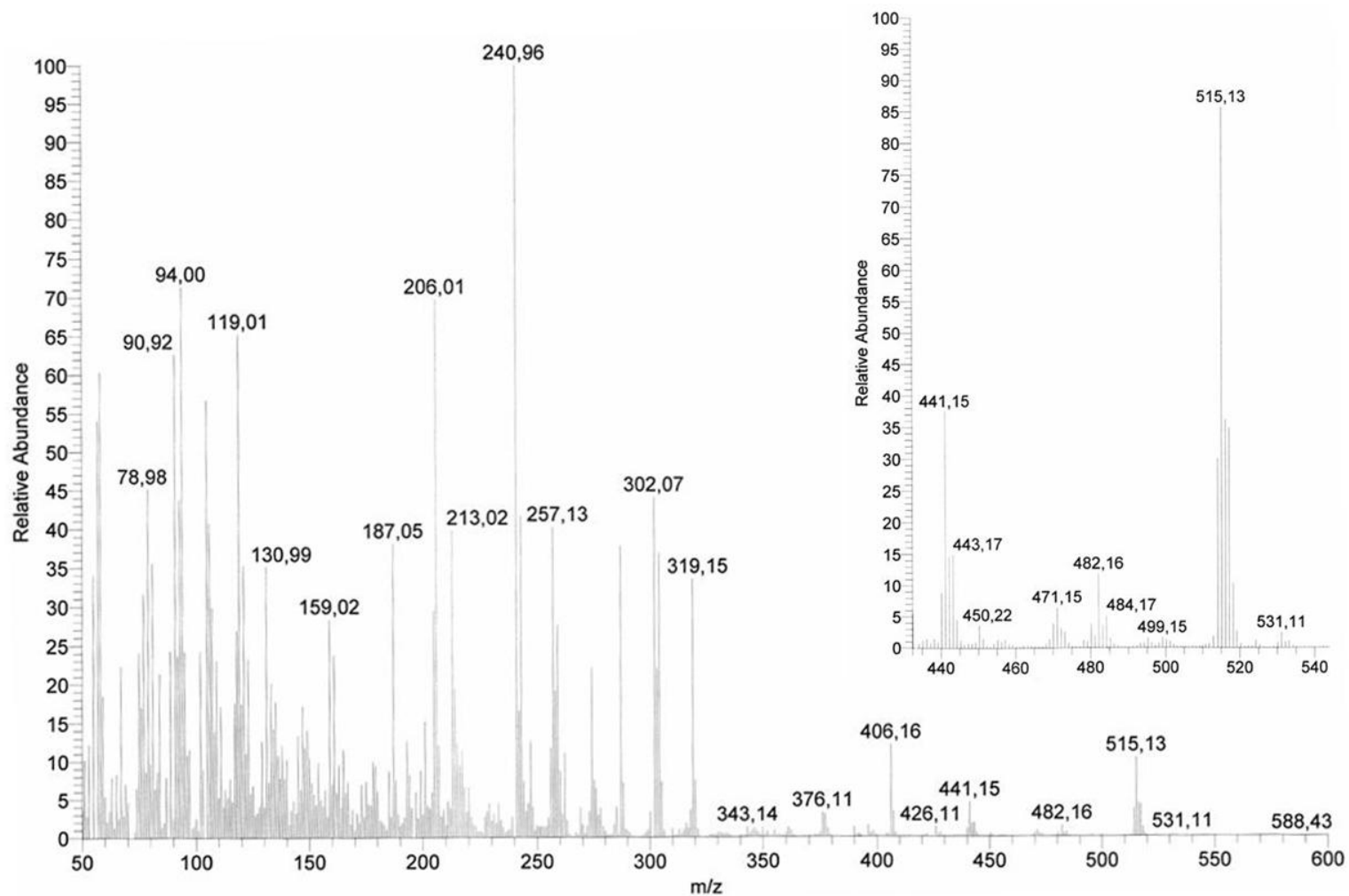


E R NOESY-13 - Expansão 1. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto 54.

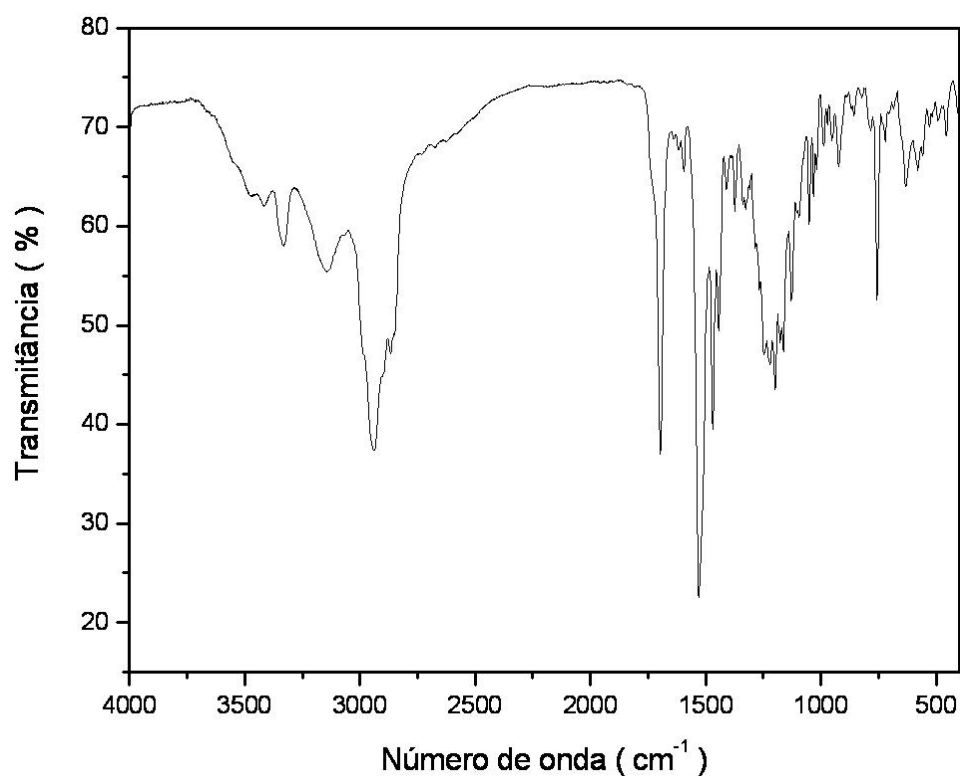




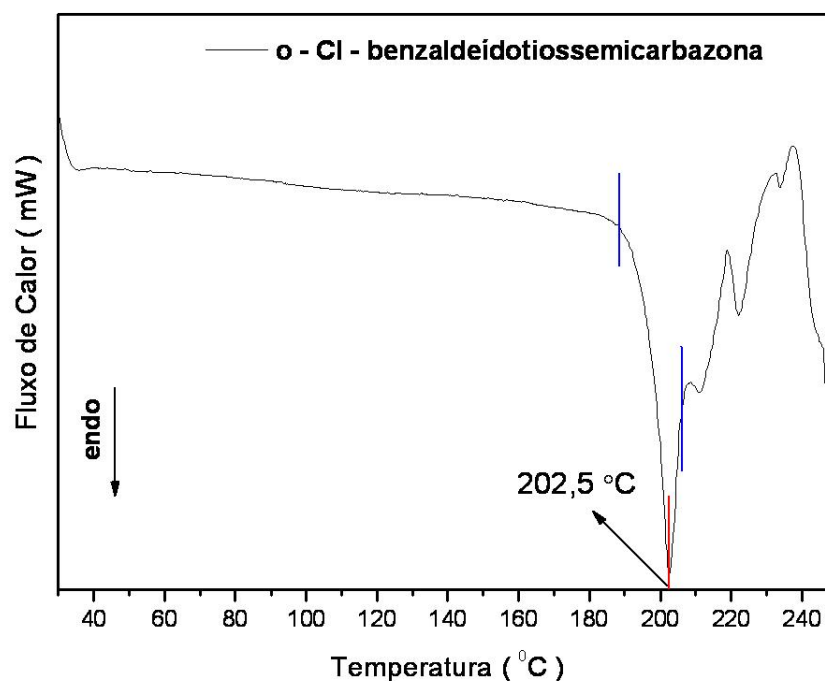
E R NOESY-13 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto 54.



**E M-12.** Espectro de massas (70 eV, TR = 1,37 - 1,44) do composto **54**.



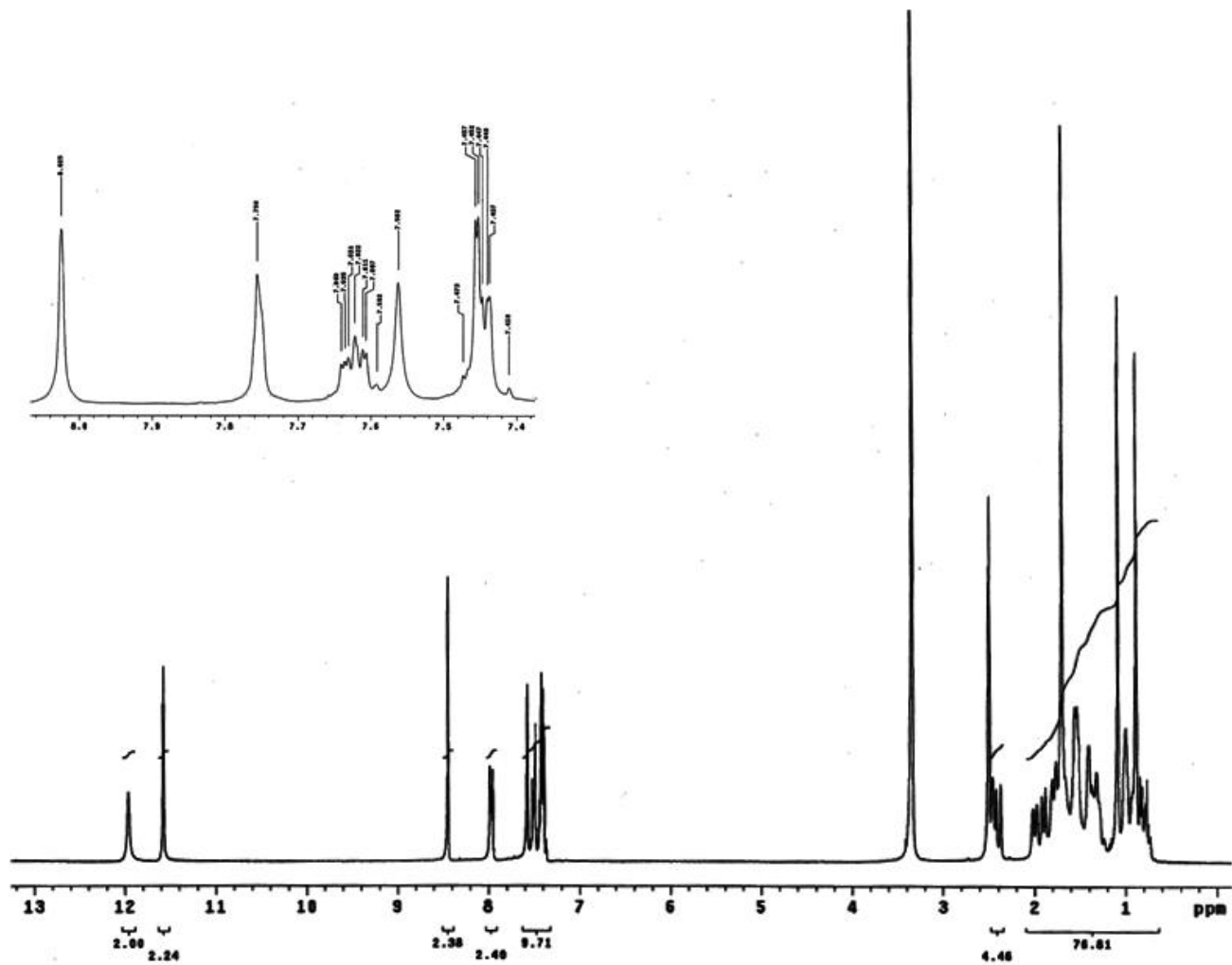
E IV-13. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **54**.



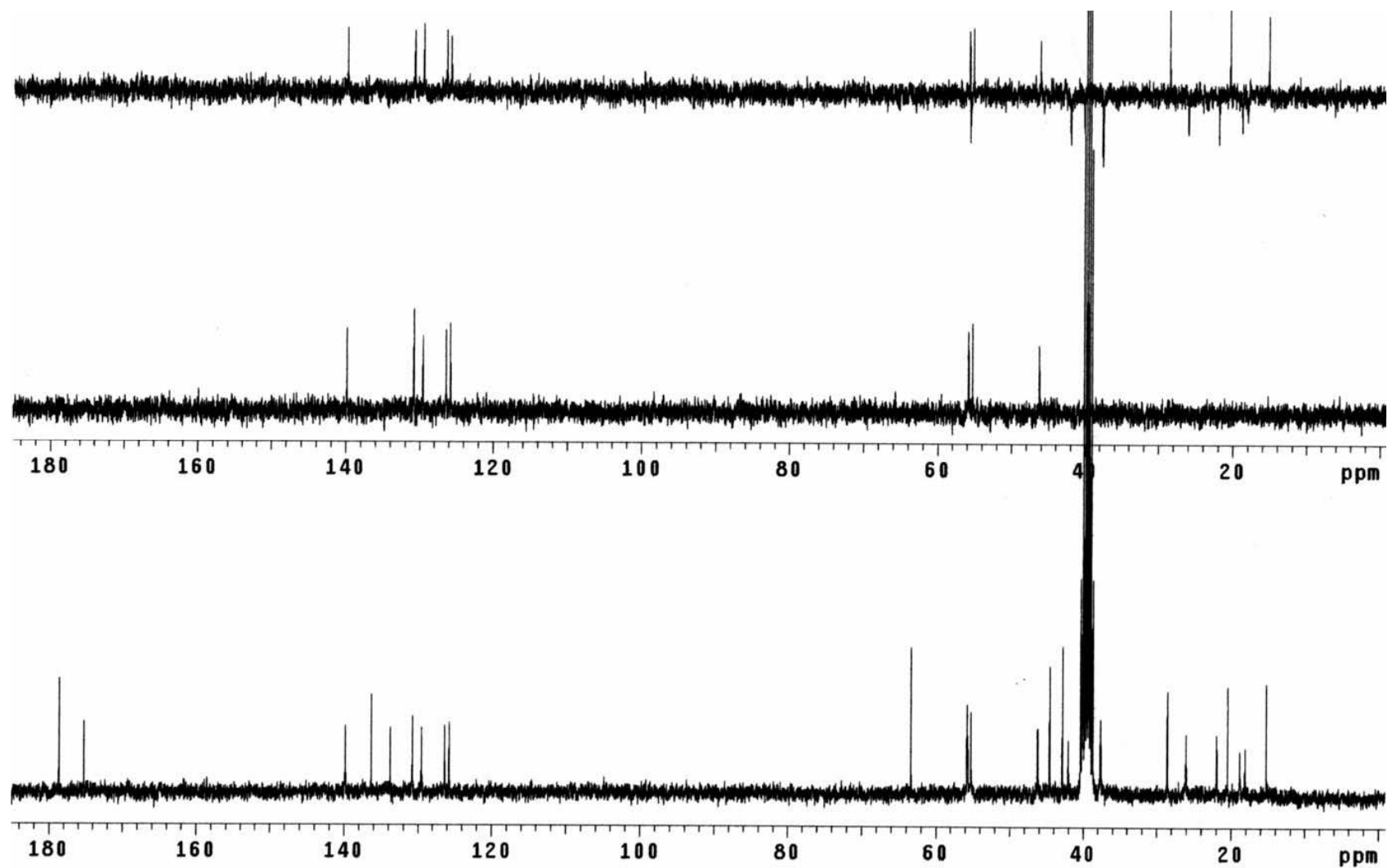
DSC-13. Curva de DSC ( $10\text{ }^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ ,  $50\text{ mLmin}^{-1}\text{ N}_2$ ) do composto **54**.

**Tabela 18.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, HMBC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ , DMSO- $d_6$ /TMS) para o composto **55**.

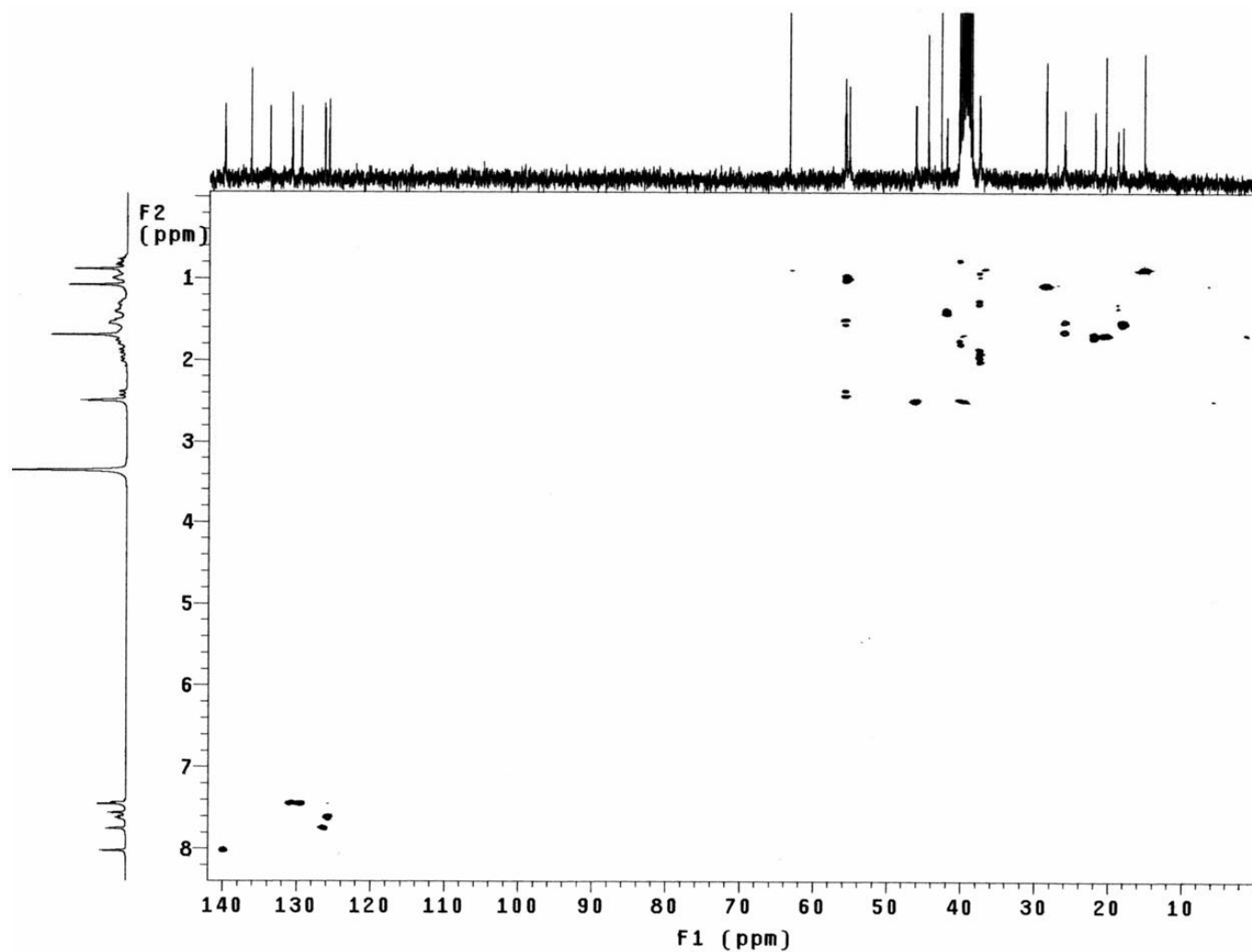
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	HMBC - $^2\text{J}_{\text{CH}}$ e $^3\text{J}_{\text{CH}}$	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,46 (1H, s)	—	—	H1''
<b>3</b>	175,2 (C)	—	H <sub>N2</sub>	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,56 (1H, s)	—	—	H13'
<b>1'</b>	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,74 - 0,84 (m)	H20'	H1b'	—
		H1b': 1,70 - 1,80 (m)		H1a'	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2a': 1,26 - 1,36 (m)	—	—	—
		H2b': 1,72 - 1,80 (m)			
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,92 - 1,00 (m)	H18'	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,6)		H3a'	—
<b>4'</b>	44,5 (C)	—	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H18'	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,58 - 1,75 (m)	—	H5' e H7'	—
<b>7'</b>	42,0 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,34 - 1,44 (m)	—	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	H9'	—	—
<b>9'</b>	55,2 (CH)	H9': 1,00 (m)	H20'	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	H20'	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,49 - 1,62 (m)	H9'	H9' e H12b'	—
<b>12'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,24 - 1,34 (m)	—	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,90 (dl, 11,4)		H12a' e H11'	
<b>13'</b>	46,2 (CH)	H13': 2,41 - 2,48 (m)	H17'	H12a'	H <sub>N4</sub> e H17'
<b>14'</b>	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14a': 1,44 - 1,55 (m)	—	—	—
		H14b': 1,60 - 1,68 (m)			
<b>15'</b>	55,7 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,48 - 1,56 (m)	H17'	H15b'	—
		H15b': 2,42 (dl, 15,0)		H15a'	
<b>16'</b>	63,3 (C)	—	H15b' e H17'	—	—
<b>17'</b>	20,4 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	—	H13'
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	H5'	—	—
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,96 (s)	H18'	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	H5'	—	—
<b>1''</b>	139,8 (CH)	H1'': 8,02 (s)	H <sub>N2</sub> e H7''	—	H <sub>N2</sub> , H3'' e H7''
<b>2''</b>	136,3 (C)	—	H1'' e H3''/H6''	—	—
<b>3''</b>	129,5 (CH)	H3'': 7,45 (m)	H5'' e H7''	—	H1''
<b>4''</b>	133,7 (C)	—	H3''/H6''	—	—
<b>5''</b>	125,7 (CH)	H5'': 7,62 (m)	H7''	H3''/H6''	—
<b>6''</b>	130,7 (CH)	H6'': 7,45 (m)	—	H5'' e H7''	—
<b>7''</b>	126,3 (CH)	H7'': 7,76 (m)	H1''	H3''/H6''	H1''



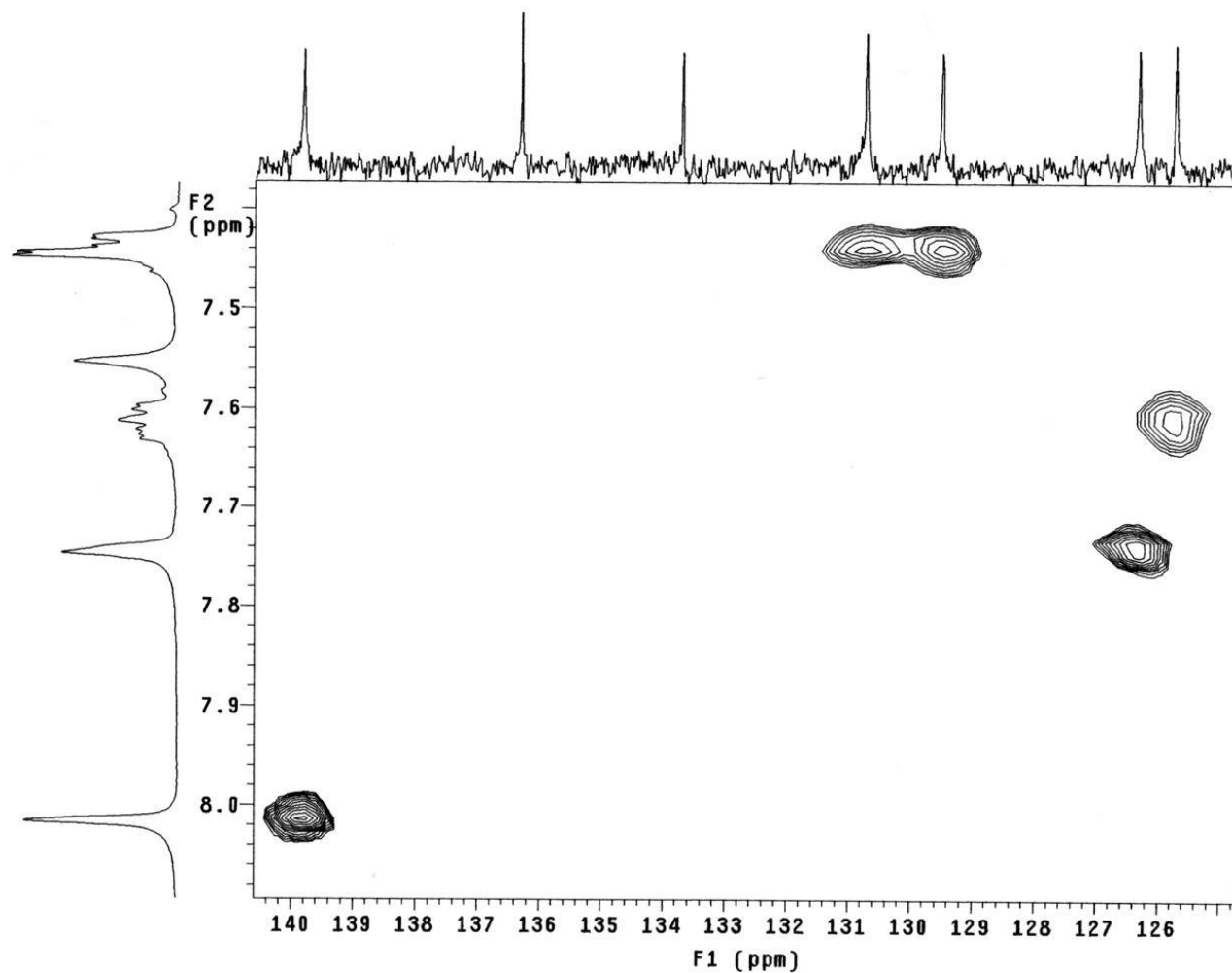
E R  $^1\text{H}$ -14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **55**.



E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-14. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **55**.

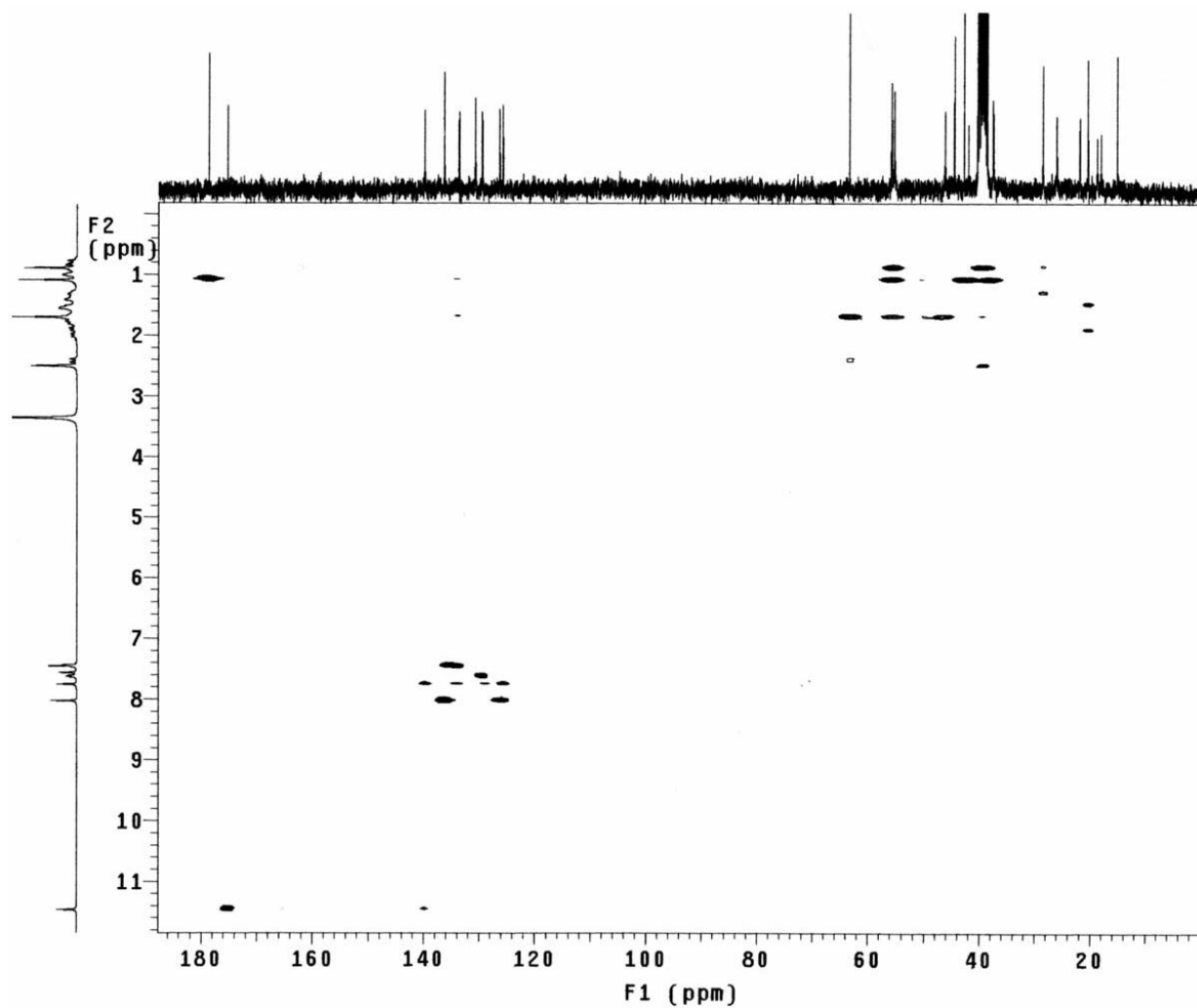


**E R HMQC-14.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **55**.

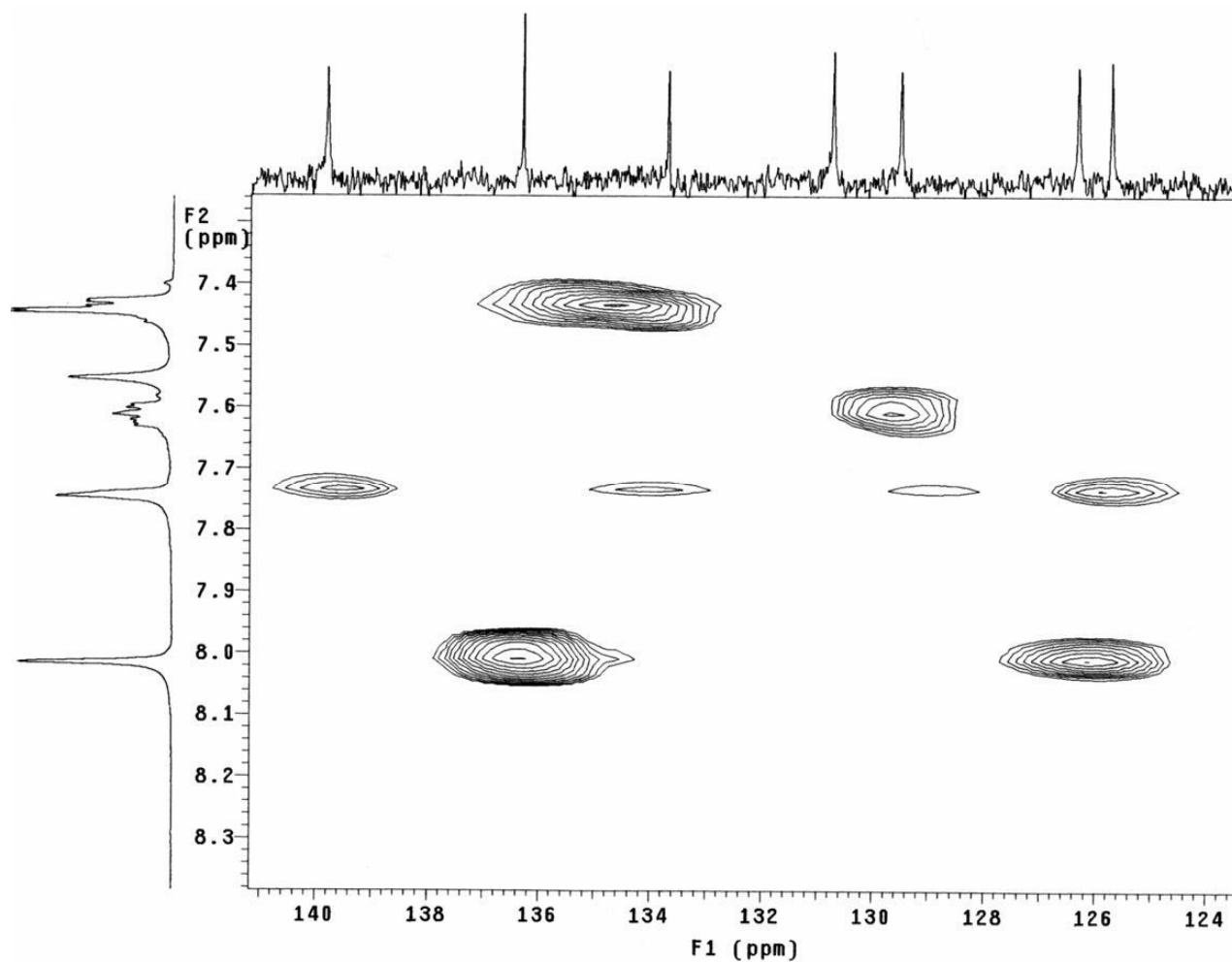


**E R HMQC-14 - Expansão.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **55**.

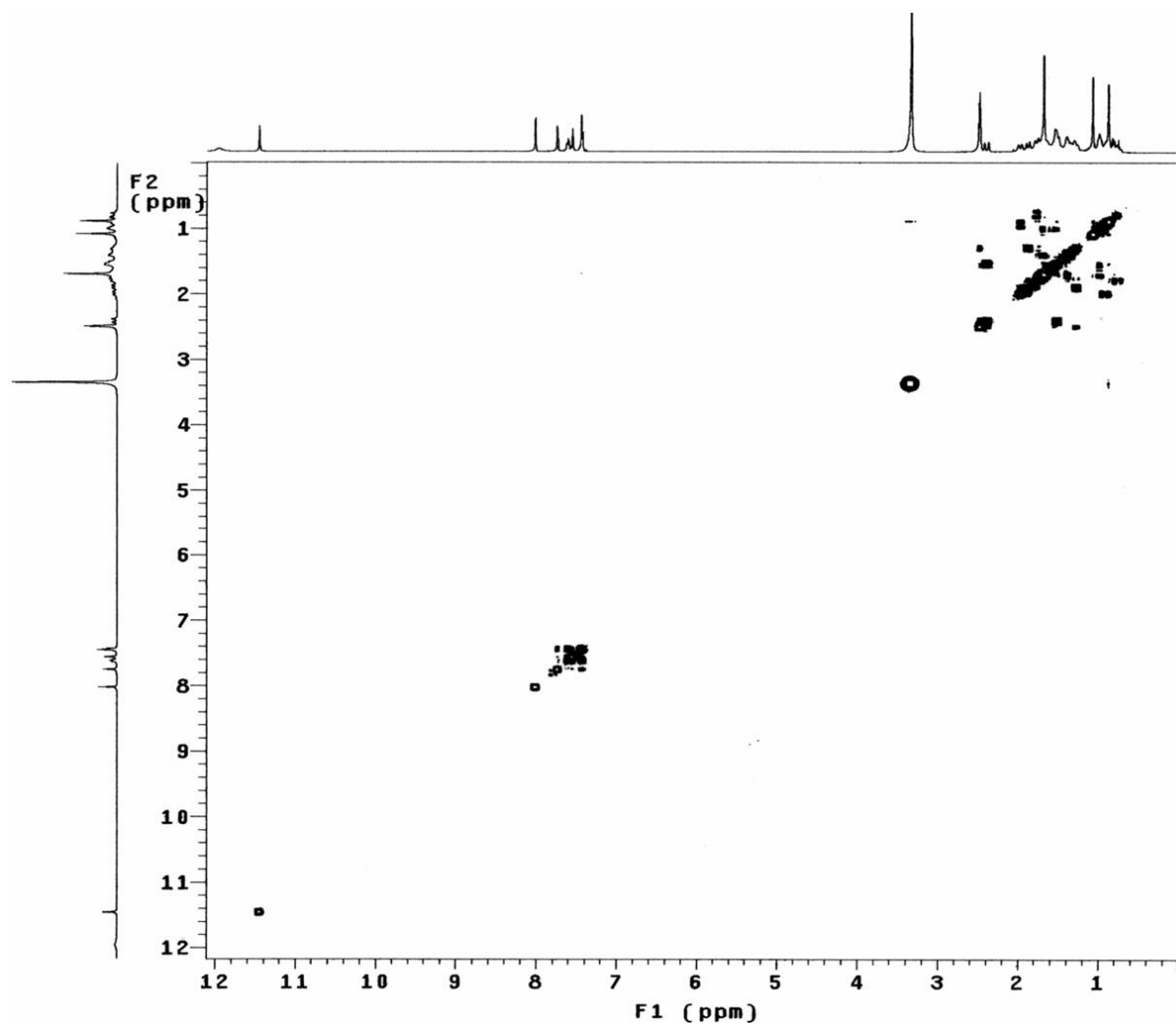




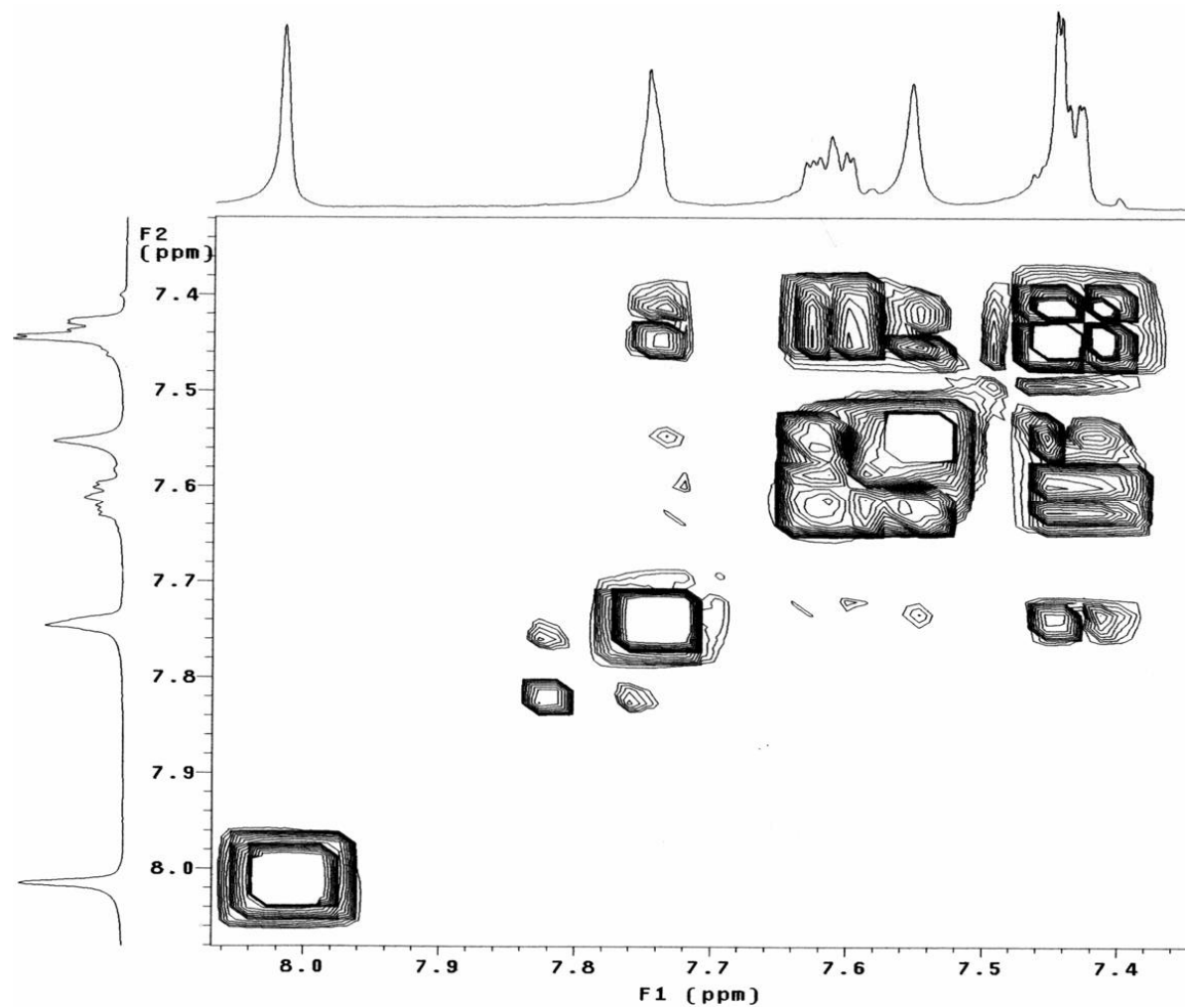
**E R HMBC-7.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **55**.



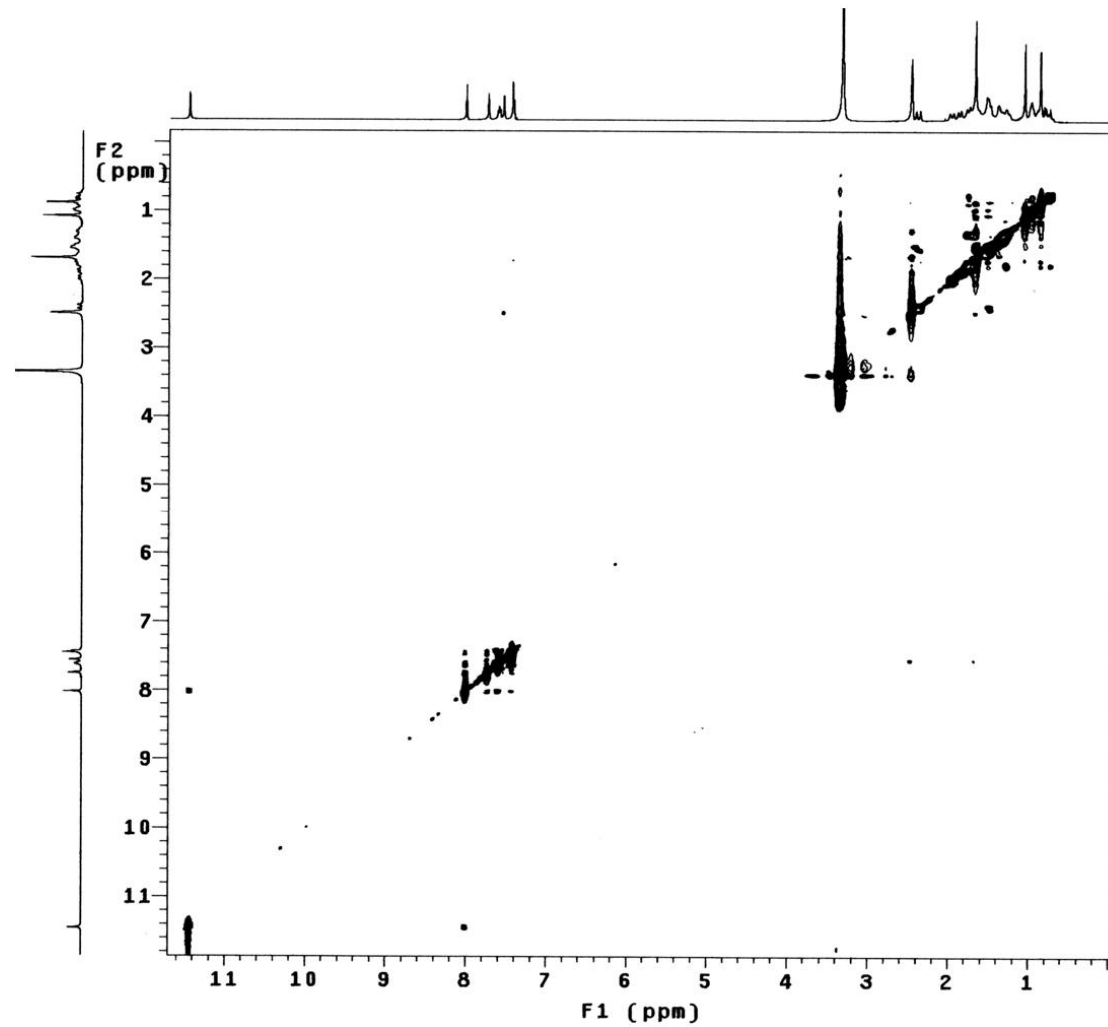
**E R HMBC-7 - Expansão.** Mapa de contornos HMBC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) do composto **55**.



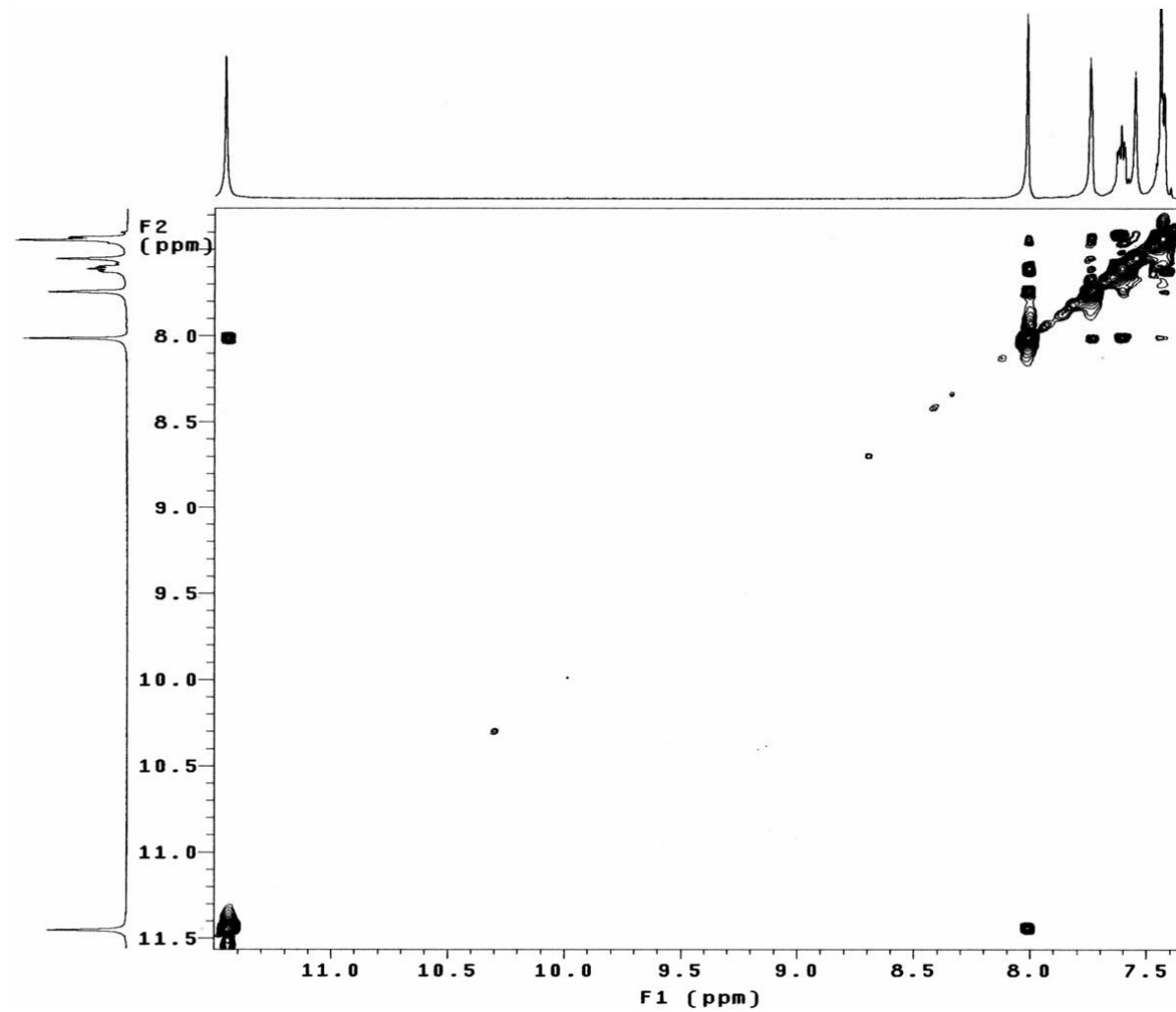
**E R COSY-14.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **55**.



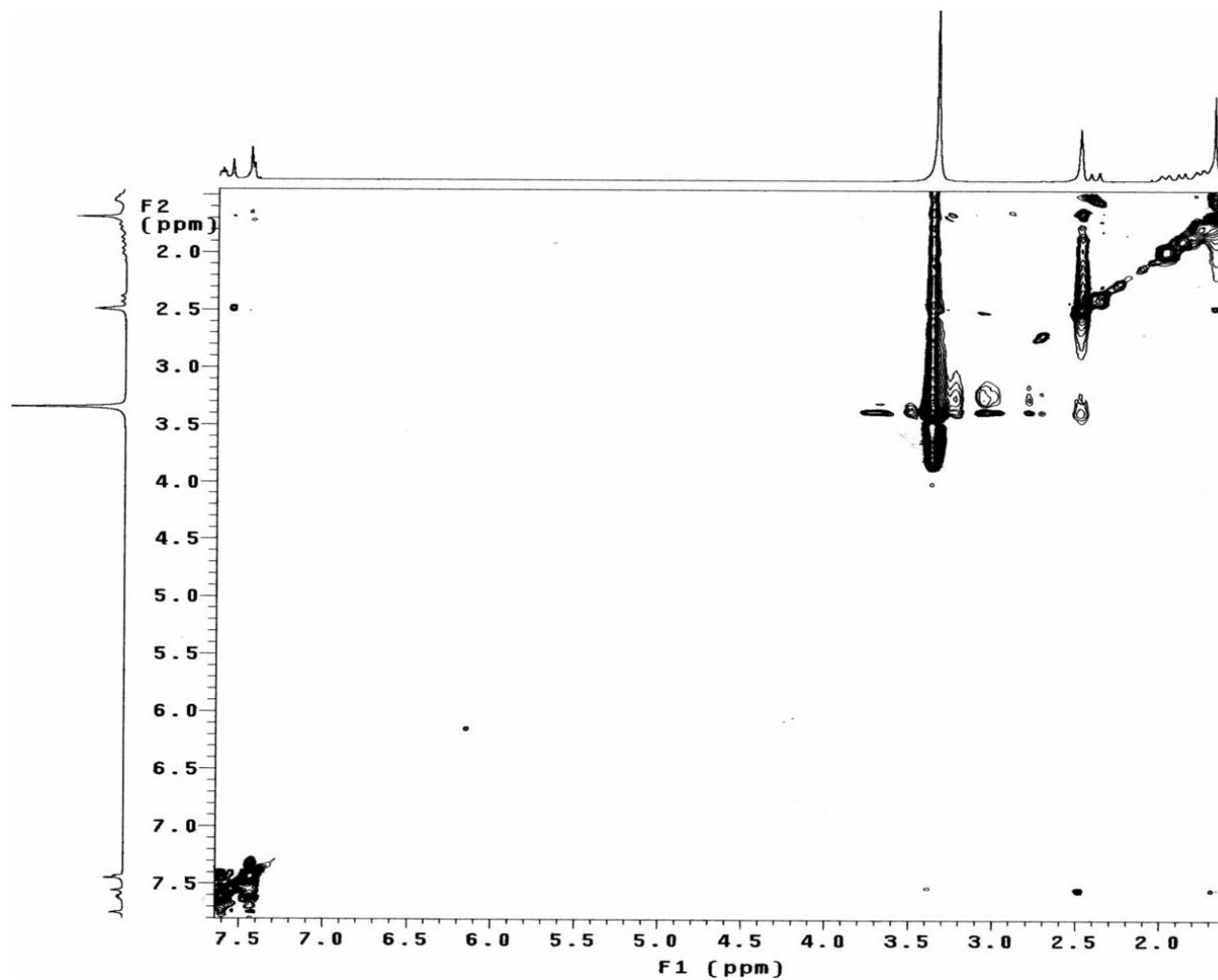
E R COSY-14 - Expansão. Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **55**.



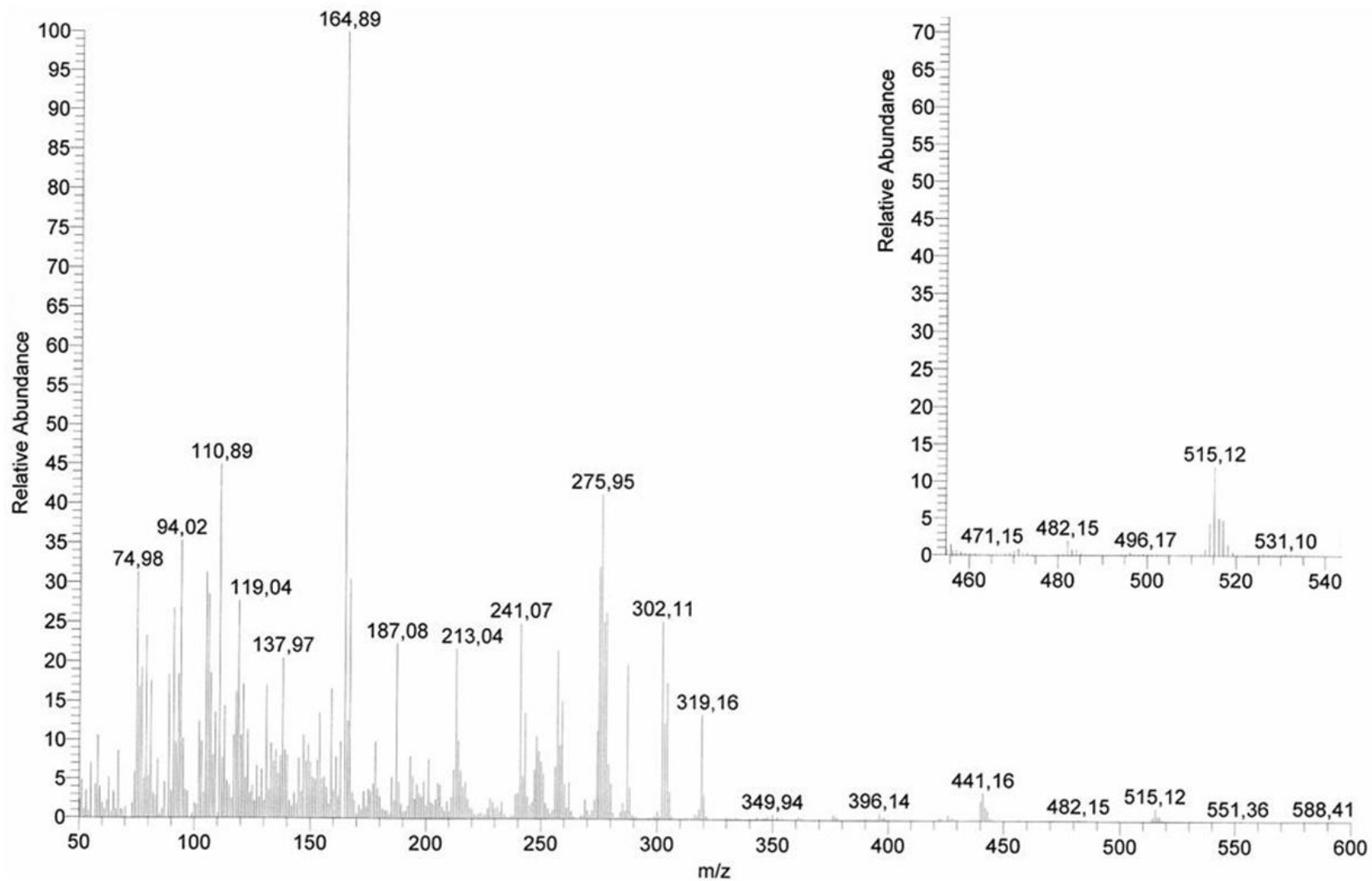
E R NOESY-14. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **55**.



E R NOESY-14 - Expansão 1. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **55**.

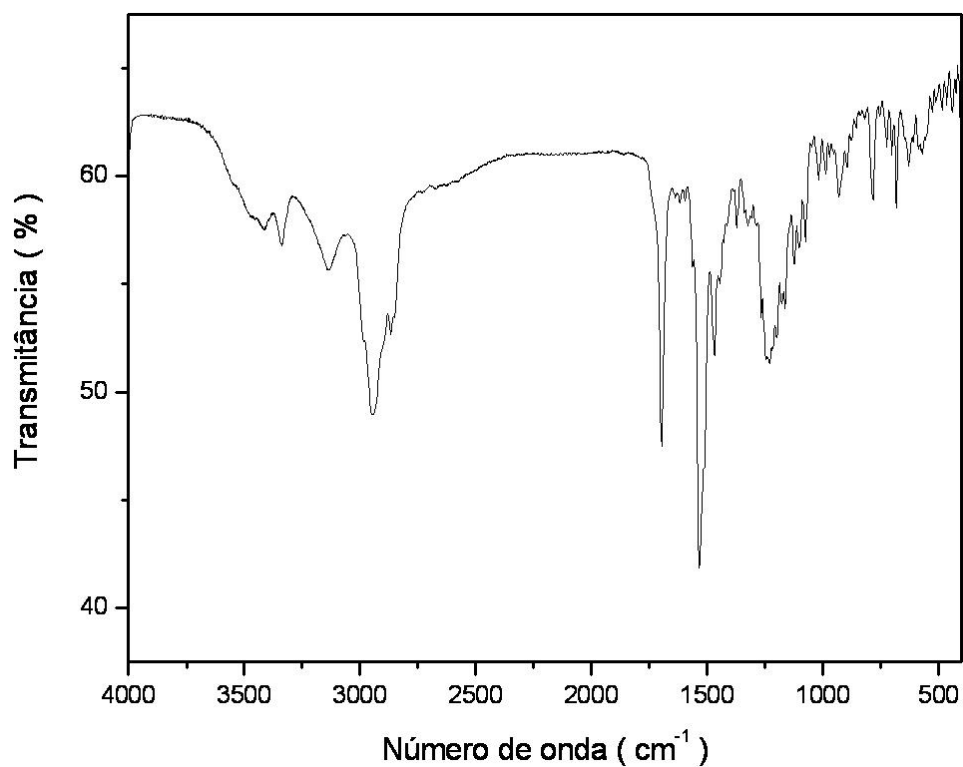


E R NOESY-14 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **55**.

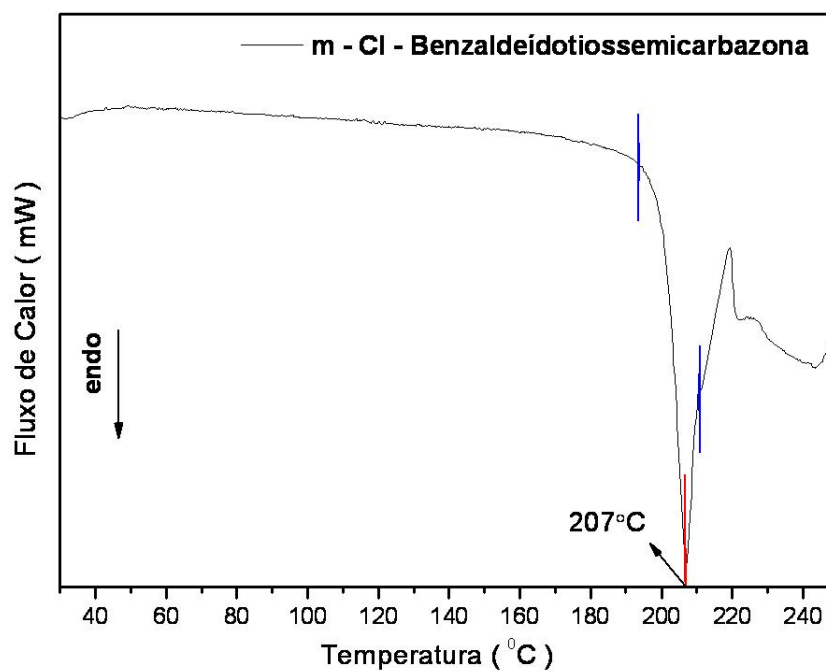


**E M-13.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,05) do composto **55**.





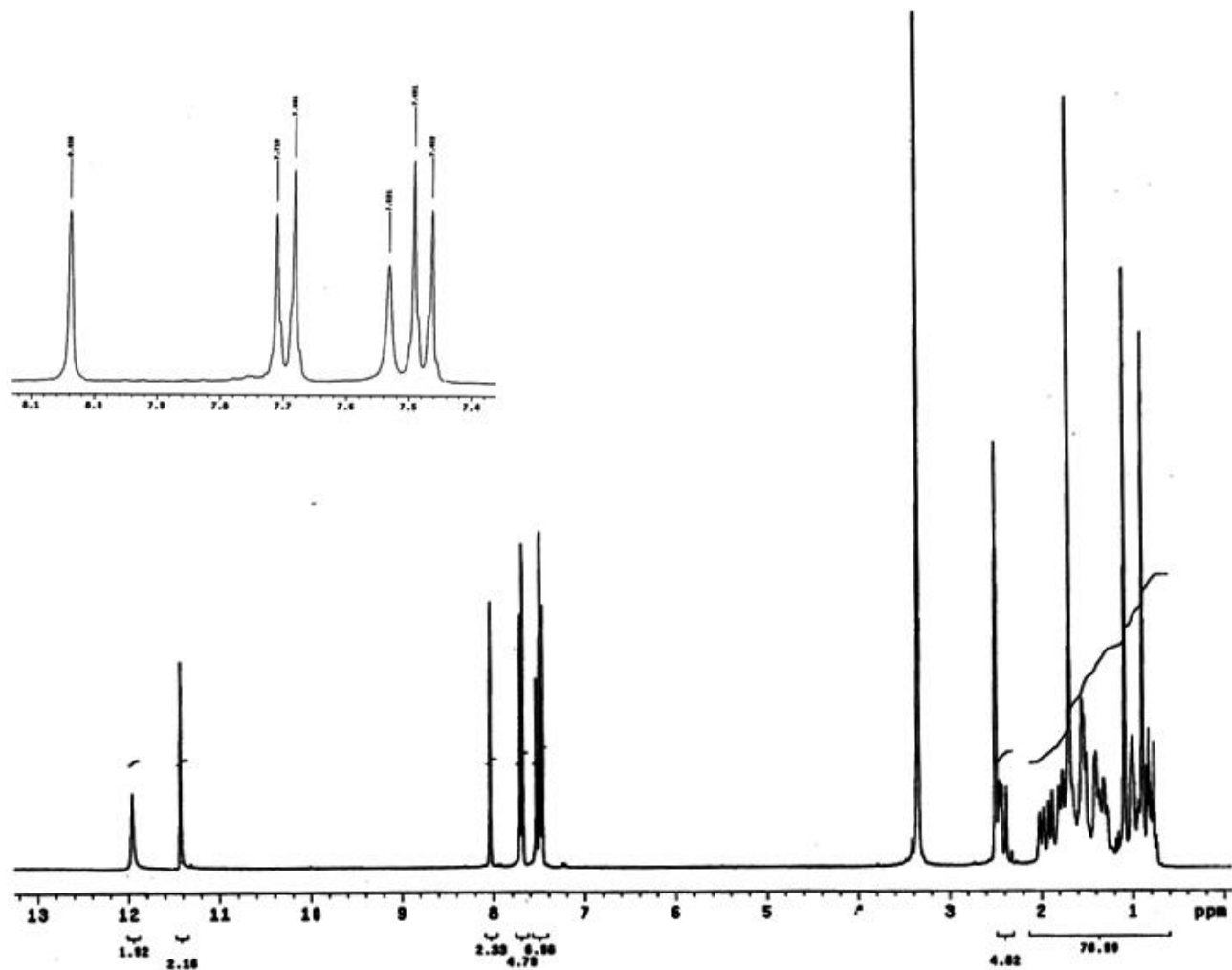
E IV-14. Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto (**55**).



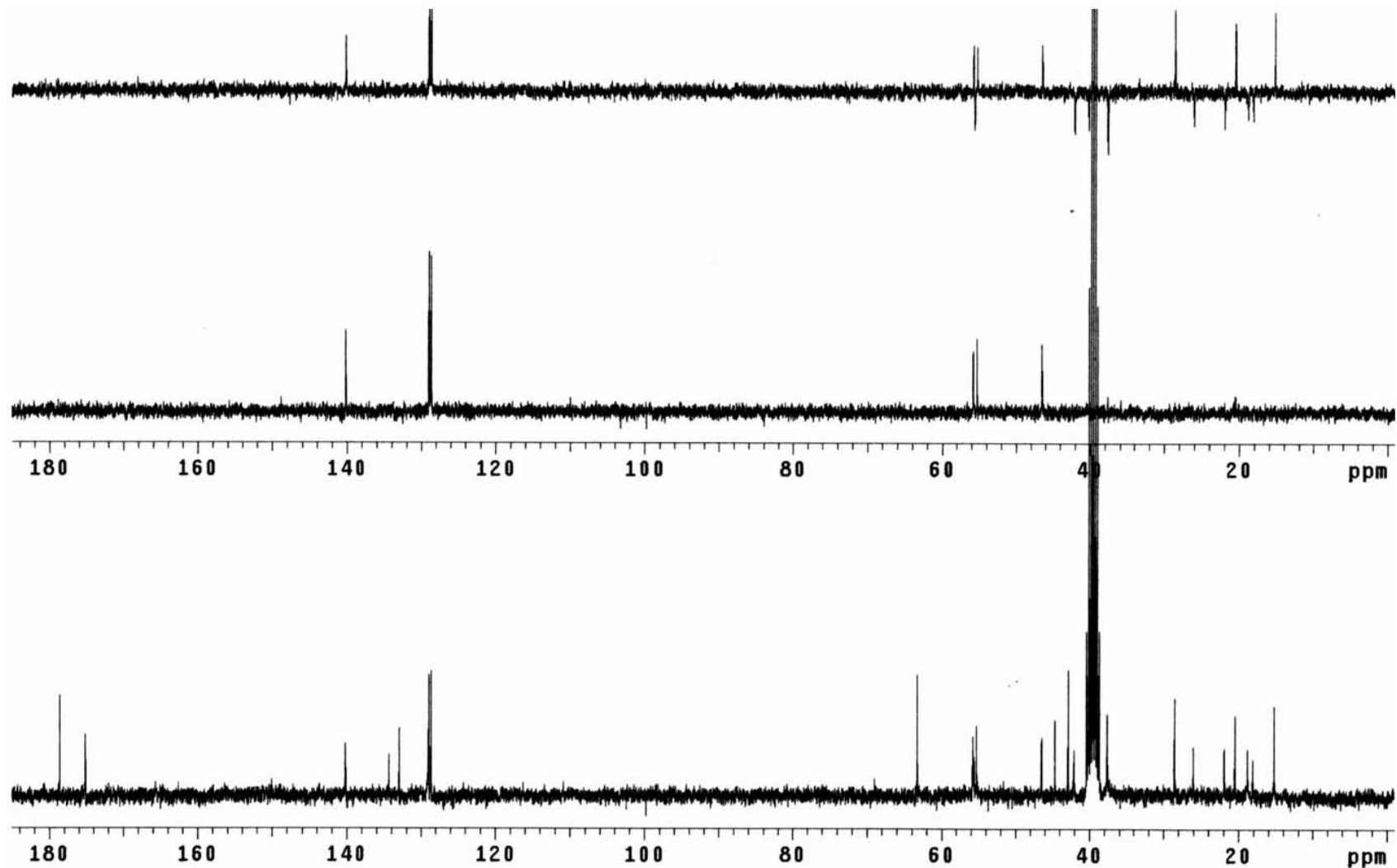
DSC-14. Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto **55**.

**Tabela 19.** Dados de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ /DEPT, HMQC, COSY e NOESY (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-}d_6/\text{TMS}$ ) para o composto **56**.

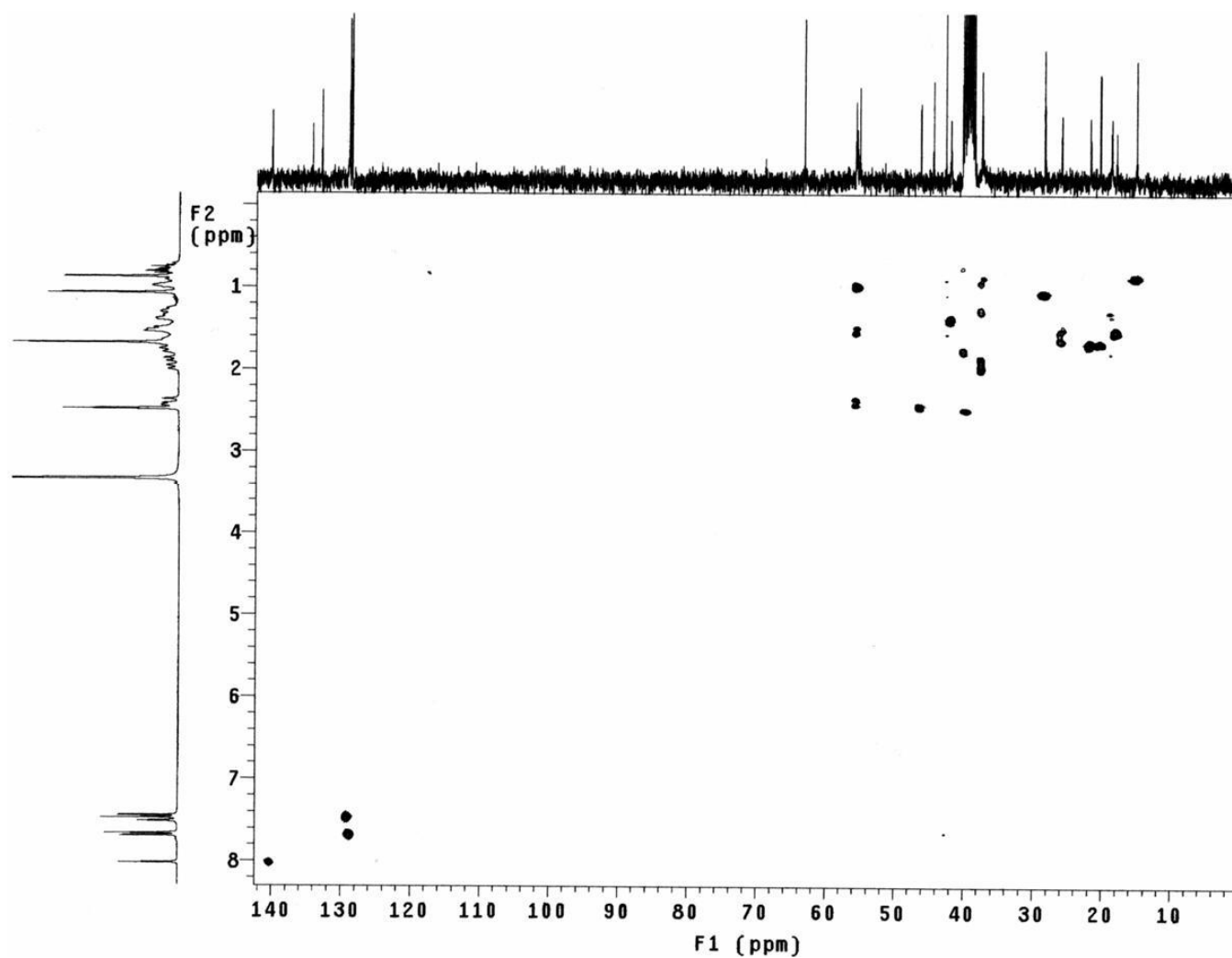
	$\delta_{\text{C}}$ (DEPT)	N: $\delta_{\text{H}}$ (n° de H, mult.) e HMQC - $^1\text{J}_{\text{CH}}$ H: $\delta_{\text{H}}$ (mult., J em Hz)	COSY - $^1\text{J}_{\text{HH}}$	NOESY
<b>1</b>	—	—	—	—
<b>2</b>	—	H <sub>N2</sub> : 11,43 (1H, s)	—	H1''
<b>3</b>	175,1 (C)	—	—	—
<b>4</b>	—	H <sub>N4</sub> : 7,53 (1H, s)	—	H13' e H17'
<b>1'</b>	40,2 (CH <sub>2</sub> )	H1a': 0,68 - 0,78 (m)	H1b'	—
		H1b': 1,68 - 1,81 (m)	H1a'	—
<b>2'</b>	18,8 (CH <sub>2</sub> )	H2a': 1,24 - 1,36 (m)	—	—
		H2b': 1,70 - 1,82 (m)	—	—
<b>3'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H3a': 0,80 - 0,98 (m)	H3b'	—
		H3b': 2,00 (dl, 12,9)	H3a'	H18'
<b>4'</b>	44,6 (C)	—	—	—
<b>5'</b>	55,8 (CH)	H5': 1,00 (m)	H6'	—
<b>6'</b>	21,9 (CH <sub>2</sub> )	H6': 1,60 - 1,75 (m)	H5' e H7'	—
<b>7'</b>	42,0 (CH <sub>2</sub> )	H7': 1,30 - 1,44 (m)	H6'	—
<b>8'</b>	42,8 (C)	—	—	—
<b>9'</b>	55,2 (CH)	H9': 1,00 (m)	H11'	—
<b>10'</b>	39,1 (C)	—	—	—
<b>11'</b>	18,1 (CH <sub>2</sub> )	H11': 1,46 - 1,62 (m)	H9'	—
<b>12'</b>	37,6 (CH <sub>2</sub> )	H12a': 1,20 - 1,30 (m)	H12b' e H13'	—
		H12b': 1,90 (dl, 11,7)	H12a'	—
<b>13'</b>	46,4 (CH)	H13': 2,46 (sl)	H12a'	H <sub>N4</sub> e H17'
<b>14'</b>	26,0 (CH <sub>2</sub> )	H14': 1,42 - 1,68 (m)	—	—
<b>15'</b>	55,6 (CH <sub>2</sub> )	H15a': 1,45 - 1,57 (m)	H15b'	—
		H15b': 2,41 (dl, 15,0)	H15a'	—
<b>16'</b>	63,3 (C)	—	—	—
<b>17'</b>	20,5 (CH <sub>3</sub> )	H17': 1,70 (s)	—	H <sub>N4</sub> e H13'
<b>18'</b>	28,6 (CH <sub>3</sub> )	H18': 1,09 (s)	—	H3b'
<b>19'</b>	178,6 (C)	H19': 11,96 (s)	—	—
<b>20'</b>	15,2 (CH <sub>3</sub> )	H20': 0,89 (s)	—	—
<b>1''</b>	140,1 (CH)	H1'': 8,04 (s)	—	H <sub>N2</sub> e H3''/H7''
<b>2''</b>	133,0 (C)	—	—	—
<b>3''</b>	128,9 (CH)	H3'': 7,70 (d, 8,5)	H4''/H6''	H1''
<b>4''</b>	128,6 (CH)	H4'': 7,48 (d, 8,5)	H3''/H7''	—
<b>5''</b>	134,3 (C)	—	—	—
<b>6''</b>	128,6 (CH)	H6'': 7,48 (d, 8,5)	H3''/H7''	—
<b>7''</b>	128,9 (CH)	H7'': 7,70 (d, 8,5)	H4''/H6''	H1''



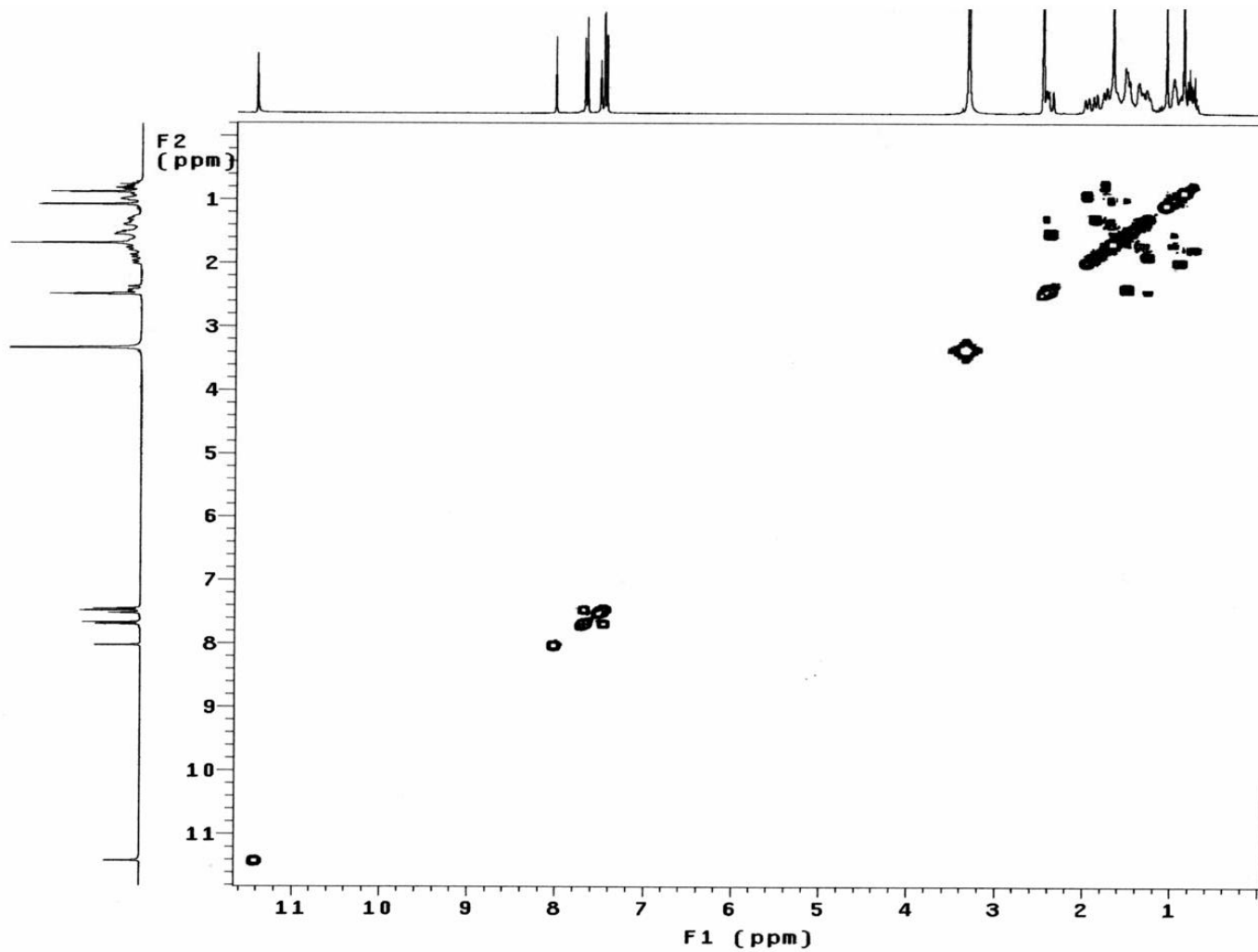
E R <sup>1</sup>H-15. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **56**.



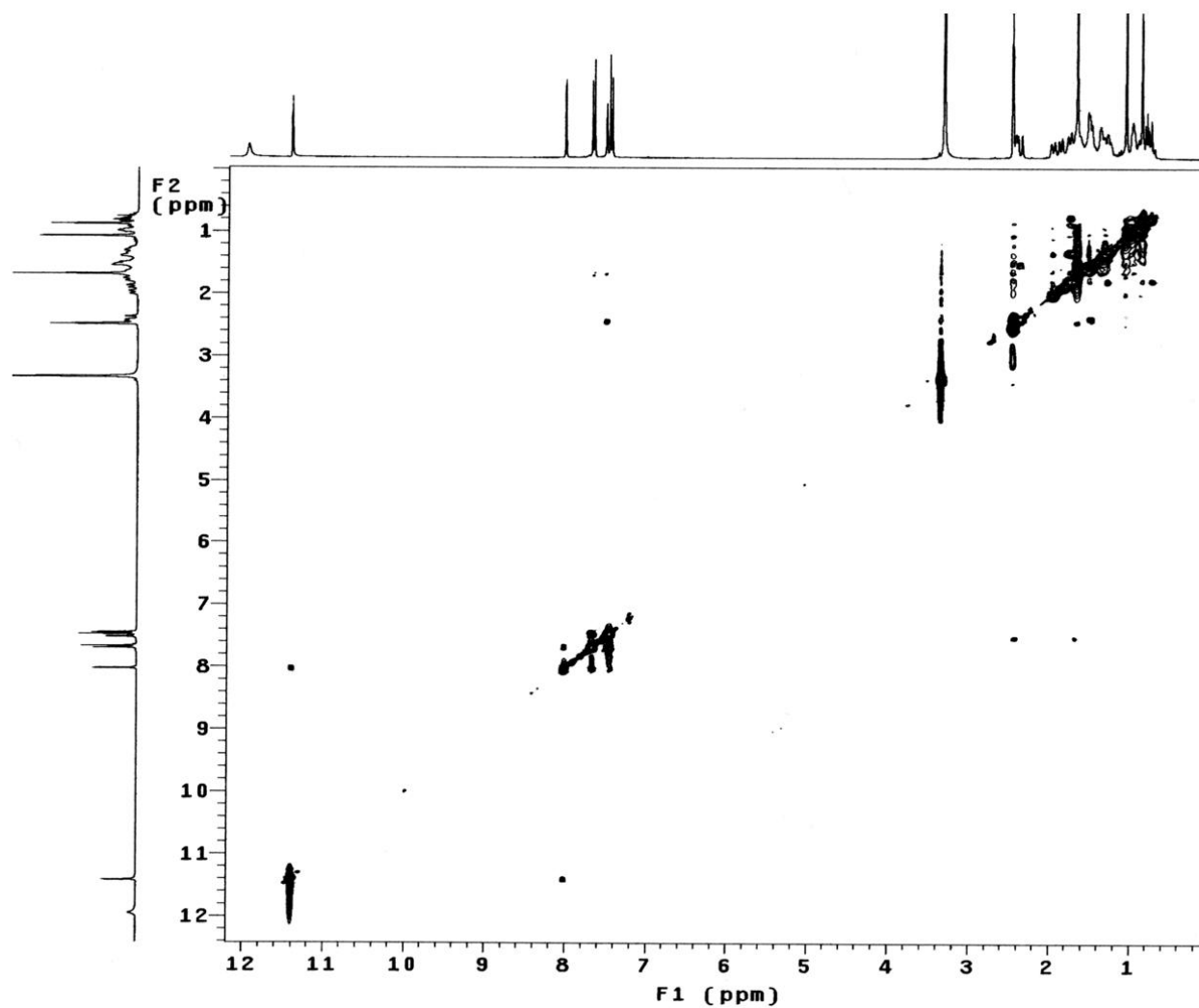
E R  $^{13}\text{C}$ /DEPT-15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,45MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ /TMS) do composto **56**.



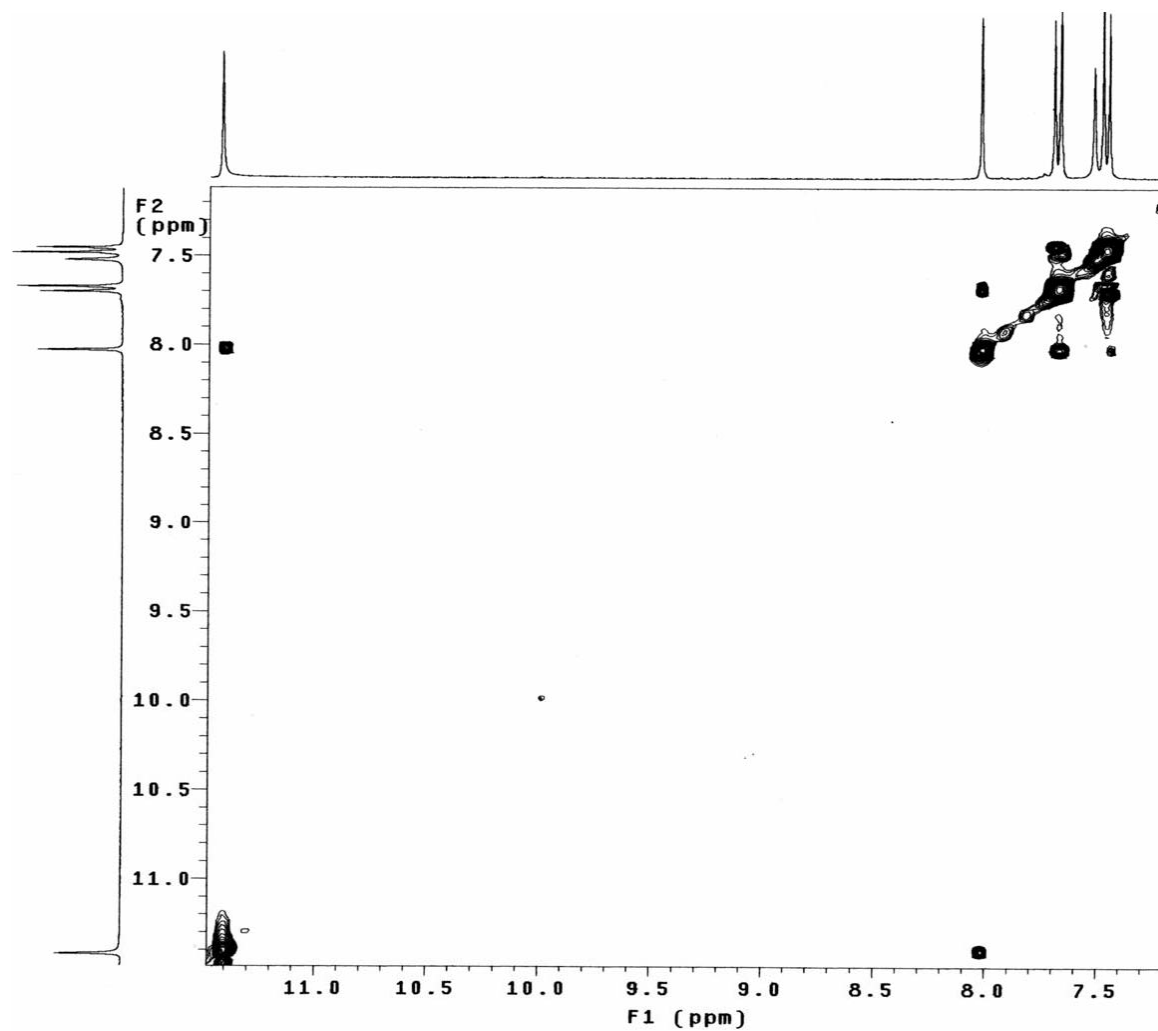
**E R HMQC-15.** Mapa de contornos HMQC (300,06 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,45 MHz para  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$ ) do composto **56**.



**E R COSY-15.** Mapa de contornos COSY (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ /TMS) do composto **56**.

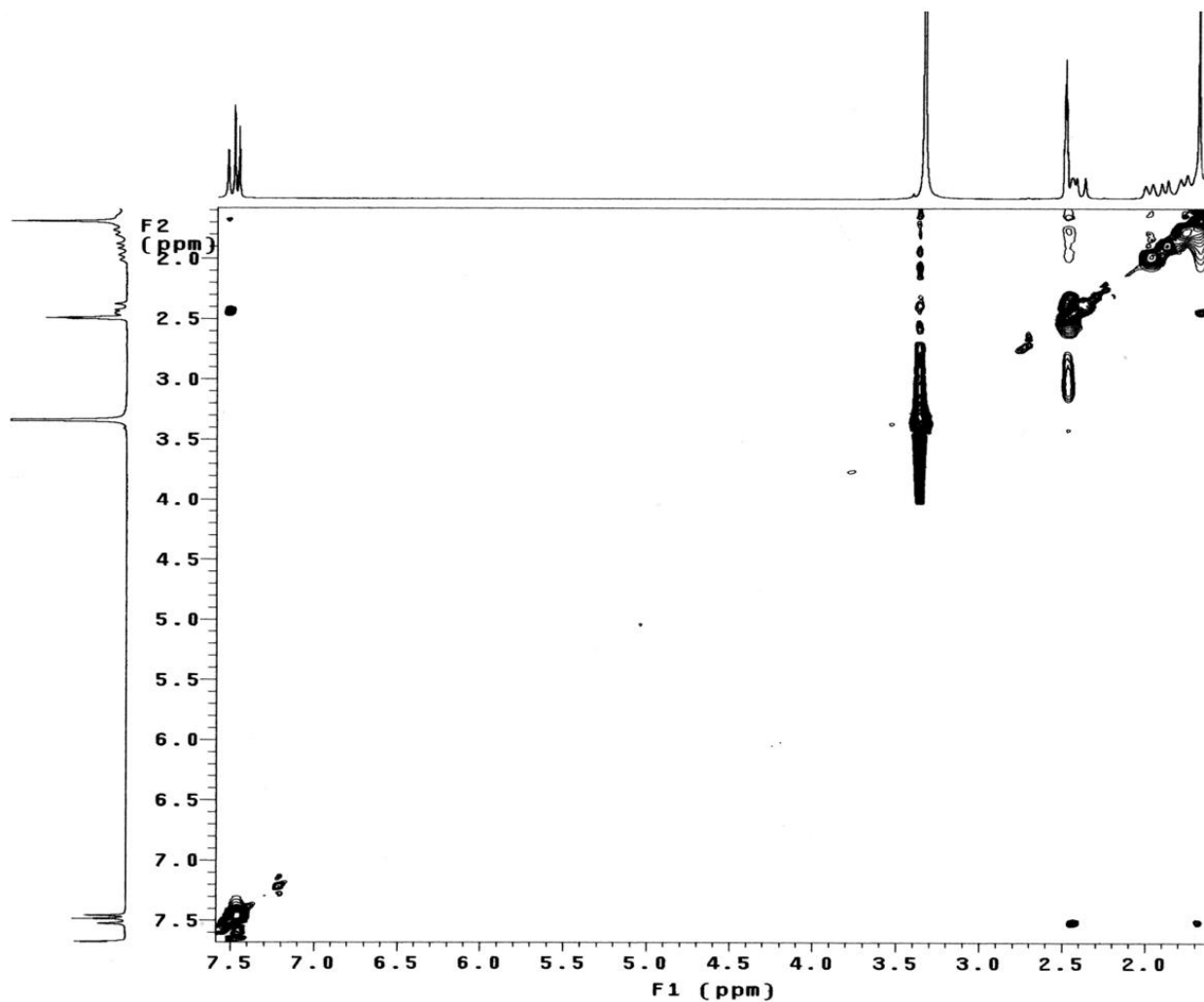


**E R NOESY-15.** Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **56**.

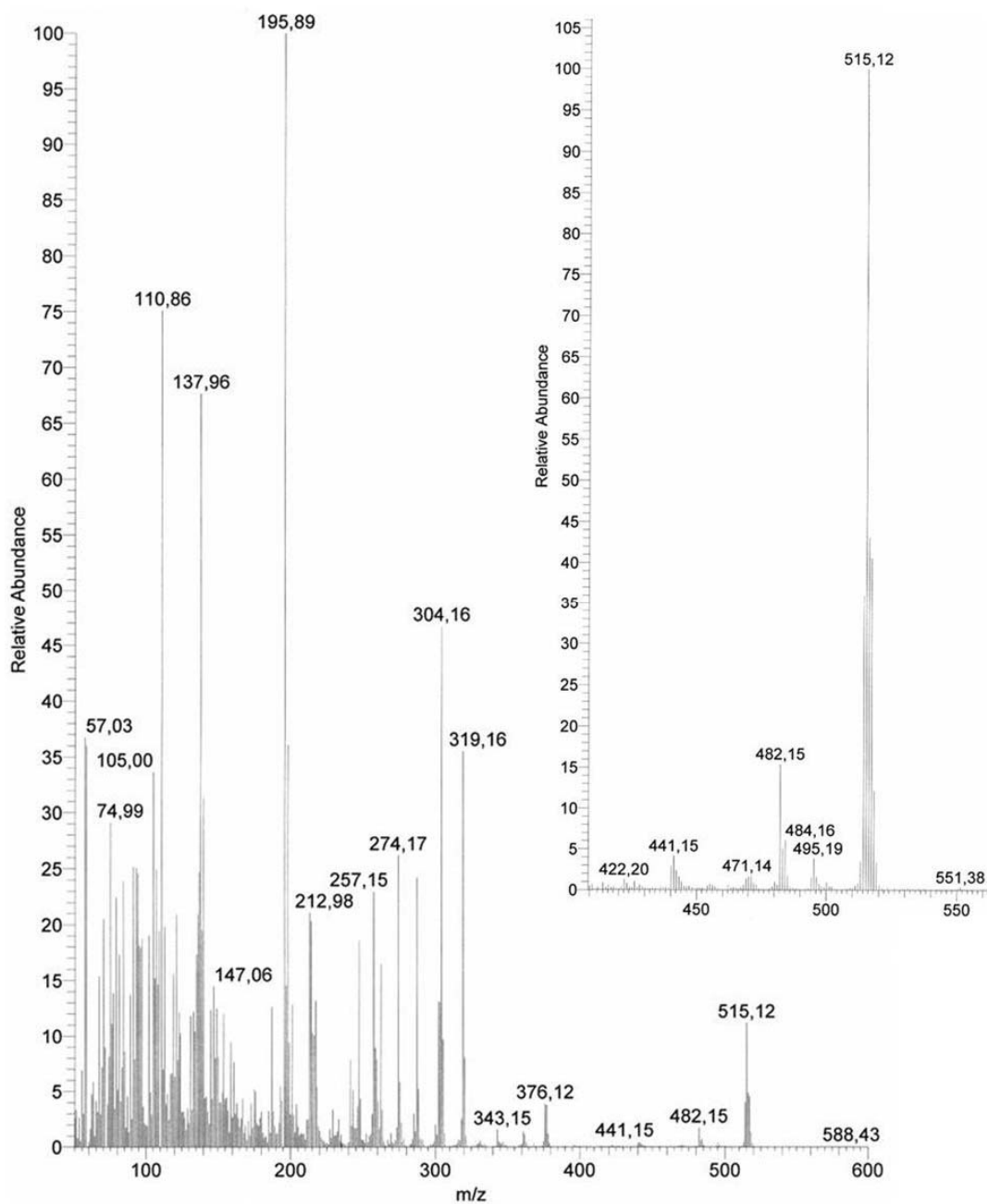


E R NOESY-15 - Expansão 1. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **56**.

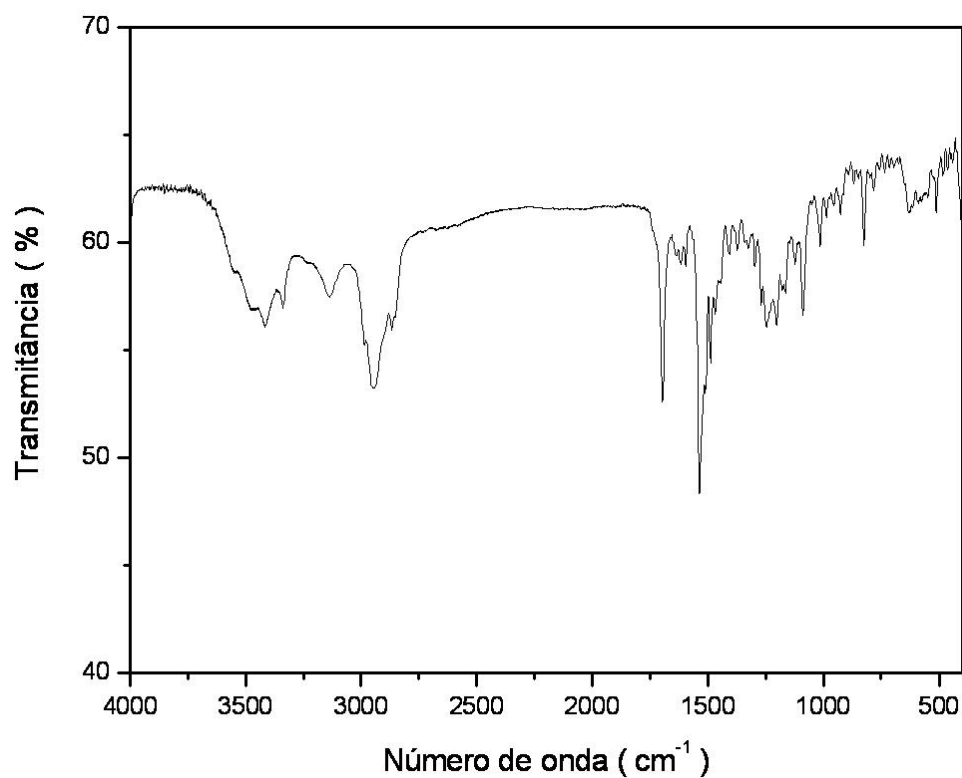




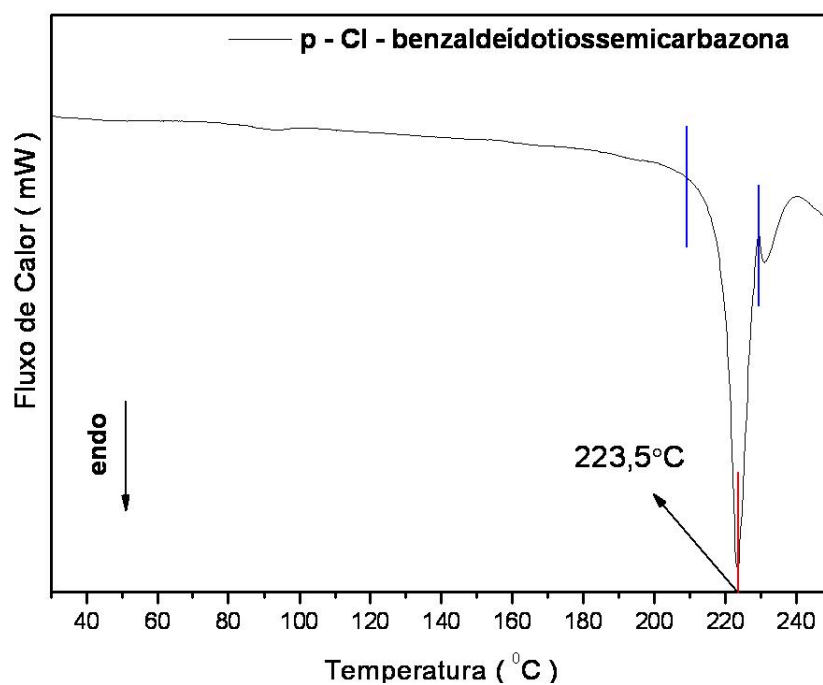
E R NOESY-15 - Expansão 2. Mapa de contornos NOESY (300,06 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS) do composto **56**.



**E M-14.** Espectro de massas (70 eV, TR = 2,73) do composto **56**.



**E IV-15.** Espectro na região do infravermelho (pastilha/KBr) do composto **56**.



**DSC-15.** Curva de DSC (10 °Cmin<sup>-1</sup>, 50 mLmin<sup>-1</sup> N<sub>2</sub>) do composto **56**.

## 6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi apresentada a utilização do ácido caurenóico como substrato para a obtenção de novas tiossemicarbazonas derivadas de produtos naturais diterpênicos.

Foram sintetizados com sucesso o isotiocianato (**43**), o tiocianato (**44**), a tiossemicarbazida (**45**) e onze benzaldeído-tiossemicarbazonas (**46 a 76**), todos derivados inéditos do ácido caurenóico (**1**).

Por meio da avaliação anti-tripanosoma, frente à forma epimastigota de *Trypanosoma cruzi*, dos compostos sintetizados foi verificado que sete benzaldeído-tiossemicarbazonas (**47, 48, 49, 51, 52, 55 e 56**) apresentaram  $CI_{50}$  menores que 24  $\mu$ M, destacando-se a *o*-nitro-benzaldeído-tiossemicarbazona (**51**) como a mais ativa ( $CI_{50} = 2 \mu$ M).

Por meio da avaliação citotóxica frente às células LLMCK<sub>2</sub> foi observado que todos os derivados sintetizados expressaram significativa toxicidade para as células testadas.

Por meio dos índices de seletividade foi observado que os compostos sintetizados **44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55 e 56** obtiveram valores de IS maior ou igual a 1,9 e a comparação destes com dados da literatura indicam que estes são seletivos para o *Trypanosoma cruzi* frente às células LLMCK<sub>2</sub>.

Concluindo, as benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico apresentaram uma potencialização da atividade anti-tripanosoma quando comparada a do ácido caurenóico (**1**), sem diminuição significativa dos seus valores citotóxicos frente às células testadas. Porém, as elevadas citotoxicidades expressadas pelas mesmas podem ser indícios destas serem potenciais agentes anticâncer. No entanto, mais estudos estão sendo realizados neste laboratório para a confirmação destes dados.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1. Instrumentação e Material Cromatográfico

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em um espectrômetro BOMEM<sup>®</sup>, modelo MB-100, em pastilha de KBr, na região de 400 a 4000 cm<sup>-1</sup>.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram obtidos em um espectrômetro VARIAN<sup>®</sup>, modelo Mercury Plus, operando a 300,06 MHz para <sup>1</sup>H e 75,45 MHz para <sup>13</sup>C tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram dados em ppm e os solventes utilizados foram CDCl<sub>3</sub> e DMSO-*d*<sub>6</sub>. A interpretação dos dados foi auxiliada pelas técnicas de DEPT 135 e 90, HMBC, HMQC, COSY e NOESY.

As medidas de desvio do plano da luz plano polarizada,  $\alpha_D^{20}$ , foram obtidas em um polarímetro Perkin Elmer<sup>®</sup>, modelo 343, à 20 °C e 589 nm, em tubo de comprimento 10,00 mm.

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um espectrômetro SHIMADZU<sup>®</sup>, modelo CG/MS - QP 2000A, com uso de um feixe eletrônico de energia 70 eV equipado com uma sonda para sólidos.

As curvas de determinação do ponto de fusão foram obtidas em um calorímetro diferencial de varredura (DSC) SHIMADZU<sup>®</sup>, modelo DSC-50, em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mLmin<sup>-1</sup>, com razão de aquecimento de 10 °Cmin<sup>-1</sup>, em cápsula de alumínio.

A curva de variação de massa em função da decomposição térmica para a tiossemicarbazida (**45**) foi obtida em um analisador termogravimétrico (TGA) SHIMADZU<sup>®</sup>, modelo TGA-50, em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mLmin<sup>-1</sup>, com razão de aquecimento de 10 °Cmin<sup>-1</sup>, em cápsula de platina.

As cromatografias em coluna (CC) empregadas na separação de compostos foram preparadas utilizando colunas de vidro e sílica gel 60 (0,063-0,200 mm, Merck<sup>®</sup>) como fase estacionária.

Para o acompanhamento das CC e sínteses foram realizadas cromatografias em camada delgada analítica (CCDA), em placas de vidro de 5,0x20,0 cm com espessura da camada de sílica-gel (sílica-gel 60G e 60GF<sub>254</sub> – 1:1, Merck®) de aproximadamente 0,25 mm. As revelações destas foram obtidas por irradiação com lâmpada de ultravioleta em 254 e 366 nm, exposição a iodo ressublimado, utilização de solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MeOH (1:1) ou do revelador para terpenos (anisaldeído, MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1:1:1).

Na avaliação anti-tripanososoma, a densidade celular foi analisada utilizando câmara hematocitométrica (*Improved Double Neubauer Chamber*) em um microscópio óptico Olympus®, modelo CX 31 e na avaliação citotóxica, a absorbância foi lida em um espectrofotômetro de microplaca Bio-Tek®, modelo Power Wave XS.

## 7.2. Solventes e Reagentes

Os solventes utilizados foram hexano P.A. (Chemco®), diclorometano P.A.-A.C.S. (Dinâmica®, 99,5%), acetato de etila P.A.-A.C.S. (Dinâmica®), clorofórmio P.A.-A.C.S. estabilizado com amileno (Nuclear®, 99,8%), álcool etílico P.A.-A.C.S. (Dinâmica®, 95%), álcool metílico P.A.-A.C.S. (Nuclear®, 99,8%), álcool (n) butílico P.A.-A.C.S. (Labsynth®, 99,4%) e acetona P.A.-A.C.S. (Labsynth®, 99,5%). Estes foram empregados após terem sido previamente evaporados sob pressão reduzida e destilados.

Os reagentes empregados nas sínteses foram bissulfato de potássio P.A. (VETEC®), tiocianato de potássio P.A. (VETEC®, 99%), dicloridrato de hidrazina (Carlos Erba®, 99%), bicarbonato de sódio P.A. (Labsynth®, 99,7-100,3%), cloreto de sódio P.A.-A.C.S. (Labsynth®, 99%), benzaldeído (Acros Organics®, 99%), 4-aldeído anísico P.S. (VETEC®, 98%), *p*-tolualdeído (Acros Organics®, 99+%), *p*-hidroxi-benzaldeído (Acros Organics®, 99%), *p*-dimetilamino-benzaldeído (Merck®, 98,5%), 2-cloro-benzaldeído (Acros Organics®, 99%), 3-cloro-benzaldeído (Acros Organics®, 99%), 4-cloro-benzaldeído (Acros Organics®, 98,5+%), 2-nitro-

benzaldeído (Acros Organics<sup>®</sup>, 99+%), 3-nitro-benzaldeído (Acros Organics<sup>®</sup>, 99%), 4-nitro-benzaldeído (Acros Organics<sup>®</sup>, 99%) e ácido clorídrico R.P.E.-A.C.S. (Carlos Erba<sup>®</sup>, 37%).

Os reagentes, solventes e meios de cultura empregados nas avaliações biológicas foram LIT - *Liver infusion tryptose broth* (Gibco Invitrogen Corporation<sup>®</sup>), SFB - soro fetal bovino (Gibco Invitrogen Corporation<sup>®</sup>), DMSO P.A.-A.C.S. (Sigma<sup>®</sup>, 99,5%), Benznidazole (Roche Pharmaceuticals<sup>®</sup>), DMEM - *Dulbecco's Modified Eagle's Medium* (Gibco Invitrogen Corporation<sup>®</sup>), ácido tricloroacético (Merck<sup>®</sup>, 99,5%), sulforrodamina B (Sigma<sup>®</sup>, 99%) e ácido acético (Sigma<sup>®</sup>, 99%).

### **7.3. Extração e Isolamento do Ácido Caurenóico**

#### **7.3.1. Coleta e Secagem da Planta**

Uma amostra da planta e as cascas da espécie *Croton floribundus* (Euphorbiaceae) utilizadas neste estudo foram coletadas em Maringá, na margem esquerda da rodovia PR 323, altura do Km 02, no dia 16 de agosto de 2006.

A planta foi identificada por comparação da amostra coletada com uma exsicata que se encontra depositada no herbário dessa universidade sob registro HUM 8.406.

As cascas coletadas foram previamente separadas em cascas externas e internas. As cascas internas foram secas em estufa de ar circulante, 35 °C, por sete dias e, posteriormente, foram moídas em moinho de facas, rendendo 5,5 kg de material.

### 7.3.2. Preparação do Extrato das Cascas e Isolamento do Ácido Caurenóico

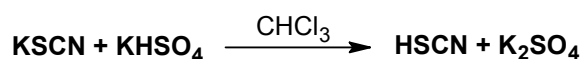
As cascas, após secas e moídas (5,5 kg), foram extraídas em aparelho de Soxhlet com hexano, em porções de, aproximadamente, 200 g por 12 h. Os extratos brutos foram agrupados e concentrados em evaporador rotativo a 40 °C. O extrato bruto foi então cromatografado, em CC, utilizando inicialmente, hexano como eluente e depois uma mistura de hexano-diclorometano 5%. As frações obtidas desta coluna foram monitoradas através de CCDA utilizando o padrão de ácido caurenóico anteriormente isolado por nosso grupo de pesquisa<sup>14</sup>.

As frações que continham ácido caurenóico foram reunidas resultando em uma fração de interesse, codificada como CF-SH-AC, posteriormente recristalizada em metanol a frio, resultando em 27,03 g de ácido caurenóico puro (1).

Para a identificação e caracterização do ácido caurenóico foram usadas as técnicas de FTIR e RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C/DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY, **Tabela 5**, e comparação com destes dados com os descritos na literatura.

## 7.4. Síntese do Isotiocianato Derivado do Ácido caurenóico

### 7.4.1. Preparação do Ácido Isotociânico

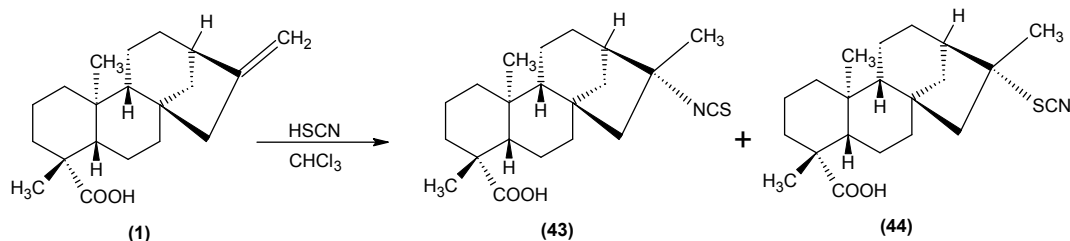


Tiocianato de potássio (KSCN) e bissulfato de potássio (KHSO<sub>4</sub>), 1:1, foram triturados por aproximadamente 5 min. Em seguida, foi adicionado clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>), 30 mL em 3x10 mL, à mistura para a extração do ácido isotociânico (HSCN), gerando uma solução rósea-amarelada.

Após a decantação dos sais, para cada porção de CHCl<sub>3</sub> adicionado, a solução de HSCN-CHCl<sub>3</sub> foi filtrada sobre algodão e utilizada imediatamente.



### 7.4.2. Reação do Ácido Caurenóico com Ácido Isotiocianico.



Em um balão equipado com agitador magnético, protegido da exposição à luz, foi adicionado ácido caurenóico (1) e, em seguida, a solução de HSCN-CHCl<sub>3</sub>, preparada como descrito acima.

O progresso da reação foi acompanhado por CCDA utilizando hexano-acetato de etila 20% como eluente.

Após o término da reação, o produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida e na seqüência os produtos da reação foram separados por CC usando inicialmente hexano como eluente e posteriormente misturas de hexano-acetato de etila com aumento gradativo da polaridade.

O isotiocianato (43) foi obtido na eluição de hexano-acetato de etila 12% e o tiocianato (44) na eluição de hexano-acetato de etila 15%, ambos na forma física de sólido branco.

Os dados dos seis experimentos realizados para a otimização da obtenção de (43) estão na **Tabela 1**.

Os produtos da reação foram identificados e caracterizados por meio das técnicas de FTIR e de RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C/DEPT, COSY, HMQC, HMBC e NOESY, **Tabelas 6 e 7**.

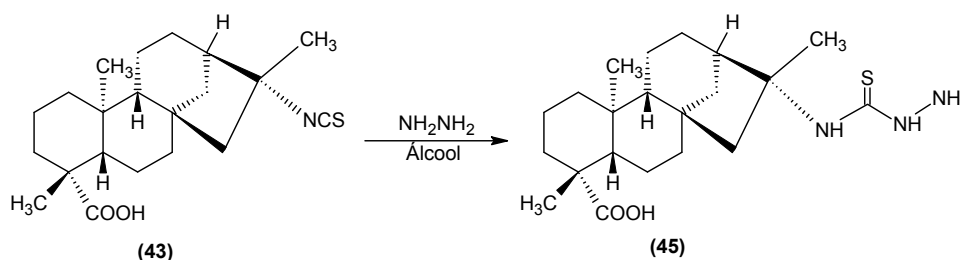
## 7.5. Procedimento Geral para a Síntese da Tiossemicarbazida Derivada do Ácido Caurenóico

### 7.5.1. Preparação da Hidrazina



Dicloridrato de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ ) foi tratado com bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) em 15 mL de água para a formação de hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ). A solução foi utilizada imediatamente.

### 7.5.2. Reação do Isotiocianato Derivado do Ácido Caurenóico (43) com Hidrazina



Em um balão equipado com agitação magnética e sistema de refluxo foram adicionados o isotiocianato (43) solubilizado em 40 mL de álcool e a solução de hidrazina preparada anteriormente

O progresso da reação foi acompanhado por CCDA utilizando hexano-acetato de etila 50% como eluente.

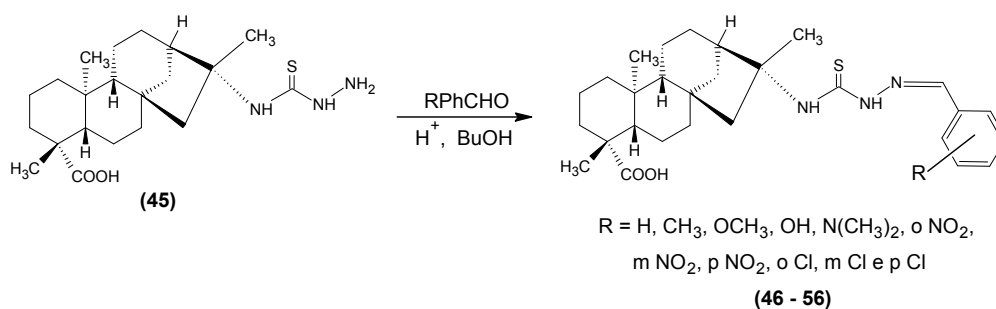
Após o término da reação, o conteúdo reacional foi submetido à partição de n-butanol-água/salmoura. Posteriormente, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. Ao sólido remanescente no balão foi adicionado  $\text{CHCl}_3$  e este foi levado para agitação, com auxílio de agitador magnético, por 10 min. Decorrido este tempo, essa solução heterogênea foi submetido à baixa temperatura por

algumas horas sendo, na seqüência, filtrada. O sólido obtido foi lavado com várias porções de  $\text{CHCl}_3$  frio, resultando na tiossemicarbazida derivada do ácido caurenóico (**45**) pura, na forma física de um sólido branco.

Os dados dos cinco experimentos realizados para a otimização da obtenção de (**45**) estão na **Tabela 2**.

O produto sintetizado foi identificado por meio das técnicas de FTIR e de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , COSY, HMQC, HMBC e NOESY, **Tabela 8**.

### 7.6. Procedimento Geral para a Síntese das Benzaldeído-tiossemicarbazonas Derivadas do Ácido Caurenóico (**46 a 56**)



Em um balão equipado com agitador magnético e sistema de refluxo foi adicionado a tiossemicarbazida (**45**) solubilizada à quente, entre 90 e 100 °C, em 25 mL de butanol e o benzaldeído ou um dos seus derivados substituídos também já solubilizado anteriormente em butanol. Em seguida, o meio reacional foi acidificado com aproximadamente 1,0 mL de HCl aquoso — solução 1:19, v:v, HCl:H<sub>2</sub>O.

O progresso da reação foi acompanhado por CCDA utilizando hexano-acetato de etila 50% como eluente.

Após o término de cada uma das reações, os conteúdos reacionais foram submetidos à partição de butanol-água/salmoura. Posteriormente, as fases orgânicas foram evaporadas sob pressão reduzida. Cada produto remanescente no balão foi solubilizado em acetona e precipitado com adição de hexano. Em seguida, cada uma dessas soluções heterogêneas foram submetidas à baixa

temperatura por algumas horas. Após filtradas, cada sólido obtido foi lavado com várias porções de hexano frio, resultando nas benzaldeído-tiossemicarbazonas derivadas do ácido caurenóico puras (**46 a 56**).

Os dados dos experimentos realizados para as obtenções dos compostos **46 a 56** estão na **Tabela 3**.

As tiossemicarbazonas sintetizadas foram identificadas por meio das técnicas de FTIR e de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ , COSY, HMQC e NOESY e algumas das identificações, compostos **46**, **54** e **55**, foram auxiliadas pela técnica de RMN - HMBC, **Tabelas 9 a 19**.

### **7.7. Determinação do Ponto de Fusão dos Compostos 1 e 43 a 56**

O ácido caurenóico e todos os seus derivados sintetizados foram liofilizados e, aproximadamente 6,0 mg de cada composto foi pastilhado em uma cápsula de alumínio e levado para análise de DSC.

Para a tiossemicarbazida foi necessário a análise complementar de TGA, onde, aproximadamente 8,5 mg deste composto foi colocado em uma cápsula de platina e levado para análise.

Os dados obtidos estão na **Tabela 20**.

**Tabela 20.** Ponto de fusão do ácido caurenóico (**1**) e seus derivados (**43 a 56**).

	Faixa de Fusão (°C)	Ponto de fusão (°C)
<b>1</b>	165 – 189	177
<b>43</b>	151 – 178	174
<b>44</b>	146 – 170	165
<b>45</b>	117,5 – 167,5	131
<b>46</b>	182 – 210	202
<b>47</b>	215,5 – 227	223
<b>48</b>	204,5 – 222,5	214,5
<b>49</b>	179 – 197	191,5
<b>50</b>	224 – 239	231
<b>51</b>	200 – 214,5	211
<b>52</b>	202 – 223	217
<b>53</b>	209 – 223,5	219,5
<b>54</b>	188 – 206	202,5
<b>55</b>	194 – 211	207
<b>56</b>	209 – 229	223,5

### 7.8. Determinação do $\alpha_D^{20}$ dos Compostos **1** e **43 a 56**

O ácido caurenóico e todos os seus derivados sintetizados foram liofilizados e para cada composto foi preparada uma solução de concentração conhecida e estas foram levadas para análise em um polarímetro, com caminho ótico de comprimento 0,10 dm.

Para determinação do  $\alpha_D^{20}$  foi utilizada a **Equação 1**, abaixo.

$$\alpha_D^{20} = \frac{\text{Rotação Observada}}{\text{Comprimento (dm)} \times \text{Concentração (gmL}^{-1}\text{)}}$$

Os dados obtidos estão na **Tabela 21**.

**Tabela 21.**  $\alpha_D^{20}$  do ácido caurenóico (1) e seus derivados (43 a 56).

	Concentração ( $\text{gmL}^{-1}$ )	Solvente	Rotação Observada ( $^{\circ} \pm 0,05$ )	$\alpha_D^{20}$ (Eq. 1) ( $^{\circ} \pm 0,05$ )
1	0,102	$\text{CHCl}_3$	-1,073	-105,20
43	0,097	$\text{CHCl}_3$	-1,031	-106,29
44	0,102	$\text{CHCl}_3$	-0,739	-72,45
45	0,024	DMSO	-0,160	-66,67
46	0,026	DMSO	-0,040	-15,38
47	0,025	DMSO	-0,030	-12,00
48	0,025	DMSO	-0,017	-6,80
49	0,026	DMSO	-0,016	-6,15
50	0,026	DMSO	-0,017	-6,54
51	0,025	DMSO	-0,042	-16,80
52	0,026	DMSO	-0,069	-26,54
53	0,026	DMSO	-0,015	-5,78
54	0,025	DMSO	-0,053	-21,20
55	0,026	DMSO	-0,073	-28,08
56	0,025	DMSO	-0,020	-8,00

### 7.9. Avaliação biológica: Atividade Anti-tripanosossoma e Avaliação Citotóxica

Os ensaios biológicos foram realizados pelo Departamento de Análises Clínicas da UEM, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Celso Vataru Nakamura.

#### 7.9.1. Microorganismos e Condições de Crescimento para Atividade Anti-tripanosossoma

Os ensaios microbiológicos foram realizados com formas epimastigota de *Trypanosoma cruzi*, cepa Y, cultivadas em meio LIT (*Liver infusion tryptose broth*)

enriquecido com 10% soro fetal bovino (SFB) a 28 °C. Nos experimentos foram utilizados protozoários em fase exponencial de crescimento (96 h).

#### 7.9.1.2. Avaliação da Atividade Anti-tripanosoma *in vitro*

Para a avaliação de inibição de crescimento de formas epimastigotas de *T. cruzi*, cepa Y, foram utilizados os compostos sintetizados **43** a **56** além do ácido caurenóico (**1**). Para os ensaios, foram feitos estoques dos mesmos em DMSO 10%, com concentração final não excedendo 1% para os testes.

Para os testes, os parasitas foram cultivados em sua fase exponencial de crescimento, ressuspensos em meio LIT suplementado com 10% SFB e plaqueados em placas de 24 poços a uma concentração de  $1 \times 10^6$  células mL<sup>-1</sup>. Em cada poço foi incluído diferentes concentrações dos compostos (100 a 1 µg mL<sup>-1</sup>) e incubados por 96 h a 28 °C. A densidade celular foi analisada contando-se os parasitas em câmara hematocitométrica em um microscópio óptico. *Benznidazole* (*N*-benzyl-2-nitro-1-imidazolacetamide) foi utilizado como droga de referência. Todos os experimentos foram realizados três vezes em duplicata.

Na **tabela 4**, encontram-se os dados referentes à concentração inibitória de 50% das células (CI<sub>50</sub>).

#### 7.9.2. Avaliação Citotóxica

A avaliação da atividade citotóxica dos compostos sintetizados **43** a **56**, incluindo o ácido caurenóico (**1**), foi realizada contra células da linhagem LLMCK<sub>2</sub> (células de rim de macaco mulato) crescidas em monocamada com meio DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*) suplementado com 10% de SFB a 37 °C em tensão de 5% de CO<sub>2</sub>. Este método se baseia na afinidade do corante sulforrodamina B pelas proteínas celulares propiciando uma avaliação colorimétrica diretamente proporcional ao número de células viáveis.

Uma suspensão de  $2,5 \times 10^4$  células foi plaqueada em placas de 96 poços, para a formação de monocamada por 24 h a 37 °C com tensão de 5% de CO<sub>2</sub>. Após este período foram acrescentadas diferentes concentrações (10 a 1000  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) dos compostos (**1**, **43** a **56**) e incubadas por 96 h sob as condições citadas acima. As células foram fixadas com ácido tricloroacético 10% a 4 °C por 1 h, lavadas com água destilada secas a temperatura ambiente. Em seguida, uma solução de sulforrodamina B (0,4% p/v em ácido acético 1%) foi acrescentada em cada poço e a placa foi mantida ao abrigo da luz por 30 min a 4 °C. O corante em excesso foi removido lavando os poços quatro vezes com solução de 1% de ácido acético e uma alíquota de 150  $\mu\text{L}$  de tris-base a 10 mM foi adicionada a cada poço e homogeneizada por 15 min. A absorbância foi lida a 530 nm em espectrofotômetro de microplaca. A concentração citotóxica de 50% das células (CC<sub>50</sub>) foi definida como a concentração que inibiu 50% da densidade óptica (OD<sub>530</sub>) das células tratadas comparadas a células sem tratamento, **Tabela 4**.

De posse dos valores estimados de CC<sub>50</sub> e CI<sub>50</sub>, foi calculado o índice de seletividade (IS= CC<sub>50</sub>/CI<sub>50</sub>), o qual permite a avaliação da eficácia relativa de um potencial agente terapêutico, **Tabela 4**.



## 8. REFERÊNCIAS

1. Calixto, J. B. Medicamentos Fitoterápicos. In: Yunes, R. A. e Calixto, J. B. *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Primeira edição. Chapecó: Argos. 2001, 298-299.
2. Boek, P. *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Santa Catarina, **2005**.
3. Garcia, E. S. *Cad. Saúde Públ.* **1995**, 11, 491-494.
4. Montanari, C. A. e Bolzani, V. S. *Quim. Nova* **2001**, 24, 105-111.
5. Cechinel-Filho, V. e Yunes, R. A. *Quim. Nova* **1998**, 21, 99-105.
6. Keeling, C. I. e Bohlmann, J. *New Phytol.* **2006**, 170, 657-675.
7. García, P. A., De Oliveira, A. B. e Batista, R. *Molecules* **2007**, 12, 455-483.
8. Velikova, M., Bankova, V. Tsvetkova, I., Kujumgiev, A. e Marcucci, M. C. *Fitoterapia* **2000**, 71, 693-696.
9. Giles Jr, P. M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 587-643.
10. Henrick, C. A. e Jefferies, P. R. *Aust. J. Chem.* **1964**, 17, 915-933.
11. Cannon, J. R., Chow, P. W., Jefferies, P. R. e Meehan, G. V. *Aust. J. Chem.* **1966**, 19, 861-867.
12. Bohlmann, F., Jakaupovic, J., Schuster, A., King, R. M. e Robinson, H. *Phytochem.* **1982**, 21, 2317-2327.
13. Takahashi, J. A. e Vieira, H. S. Boaventura, A. *Quim. Nova* **2001**, 24, 616-618.

- 
14. Peixoto, J. L. B. *Dissertação de Mestrado*. Universidade Estadual de Maringá, **2003**.
15. Block, L. C. *Monografia de conclusão do curso de farmácia/FAQ/FAR*. Universidade do Vale do Itajaí, **1997**.
16. Bresciani, L. F. V., Cechinel-Filho, V. e Yunes, R. A. *J. Nat. Prod. Lett.* **2000**, 14, 247-254.
17. Boeck, P., Sá, M. M., Souza, B. S., Cercená, R., Escalante, A. M., Zachino, S. A., Filho, V. C. e Yunes, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 1360-1366.
18. Cavalcanti, B. C., Costa-Lotufo, L. V., Moraes, M. O., Burbano, R. R., Silveira, E. R., Cunha, K. M. A., Rao, V. S. N., Moura, D. J., Rosa, R. M., Henriques, J. A. P. e Pessoa, C. *Food Chem. Toxicol.* **2006**, 44, 388-392.
19. Tirapelli, C. R., Ambrosio, S. R., Costa, F. B., Coutinho, S. T., Oliveira, D. C. R. e Oliveira, A. M. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 492, 233-241.
20. Costa-Lotufo, L. V., Cunha, G. M. A., Farias, P. A. M., Viana, G. S. B., Cunha, K. M. A., Pessoa, C., Moraes, M. O., Silveira, E. R., Gramosa, N. V. e Rao, V. S. N. *Toxicon* **2002**, 40, 1231-1234.
21. Henry, G. E., Adams, L. S., Rosales, J. C., Jacobs, H., Heber, D. e Seeram, N. P. *Cancer Lett.* **2006**, 244, 190-194.
22. Sartori, M. R. K. *Dissertação de Mestrado*. Universidade do Vale do Itajaí, **2005**.
23. Block, L. C., Santos, M. S., Monache, F.D. e Cechinel-Filho, V. *J. Ethnopharmacol.* **1998**, 61, 85-89.
24. Zamilpa, A., Tortoriello, J., Navarro, V., Delgado, G. e Alvarez, L. *Planta Med.* **2002**, 68, 281-283.

25. Wilkens, M., Alarcón, C., Urzúa, A. e Mendoza, L. *Planta Méd.* **2002**, 68, 452-454.
26. Davino, S. C., Giesbrecht, A. M. e Roque, N. F. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1989**, 22, 1127-1129.
27. Cotoras, M., Folch, C. e Mendonza, L. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 2821-2826.
28. Alves, T. M. A., Chaves, P. P. G., Santos, L. M. S. T., Nagem, T. J., Murta, S. M. T., Cevarolo, I. P., Romanha, A. J. e Zani, C. L. *Planta Med.* **1995**, 61, 85-87.
29. Wu, Y-C., Hung, Y-C., Chang, F-R., Consentino, M., Wang, H-K. e Lee, K-H. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 635-637.
30. Ohkoshi, E., Kamo, S., Makino, M. e Fujimoto, Y. *Phytochem.* **2004**, 65, 885-890.
31. Haraguchi, S. K., Silva, A. A., Medina, J. C. M. e Vidotti, G. J. *XV Encontro Anual de Iniciação Científica e VI Encontro de Pesquisa da UEPG*, **2006**.
32. Peixoto, A. F., De Melo, D. S., Fernandes, T. F., Fonseca, Y., Gusevskaya, E. V., Silva, A. M. S., Conteras, R. R., Reyes, M., Usubillaga, A., dos Santos, E. N., Pereira, M. M. e Bayón, J. C. *Appl. Catal. A* **2008**, 340, 212-219.
33. Xiong, Y., Wang, K., Pan, Y., Sun, H. e Tu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 786-789.
34. Arnó, M., Betancur-Galvis, L., González, M. A., Sierra, J. e Zaragoza, R. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3171-3177.
35. Jung, M., Ko, I., Lee, S., Choi, S. J., Youn, B. H. e Kim, S. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3295-3298.

36. Lee, D. Y. W., He, M., Liu-Cheng, L.-Y., Wang, Y. Xu, J.-G. W., Ma, Z., Carlezon Jr., W. A. e Cohen, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5498-5502.
36. Velikova, M., Bankova, V., Tsvetkova, I., Kujumgiev, A. e Marcucci, M. C. *Fitoterapia* **2000**, 71, 693-696.
38. Batista, R., Humberto, J. L., Chiari, E. e De Oliveira, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 381-391.
39. Tenório, R. P., Góes, A. J. S., De Lima, J. G., De Faria, A. R., Alves, A. J. e Aquino, T. M. *Quim. Nova* **2005**, 28, 1030-1037.
40. Beraldo, H. *Quim. Nova* **2004**, 27, 461-471.
41. Casas, T. S., García-Tasende, J. e Sordo, J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 209, 197-261.
42. Alonso, R., Bermejo, E., Carballo, R., Castiñeiras, A. e Pérez, T. *J. Mol. Struct.* **2002**, 606, 155-173.
43. Kolocouris, A., Dimas, K., Pannecoque, C., Witvrouw, M., Foscolos, G.B., Stamatiou, G., Fytas, G., Zoidis, G., Kolocouris, N., Andrei, G., Snoeck, R. e Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 723-727.
44. Pirrung, M. C., Pansare, S. V., Sarma, K., Keith, K. A. e Kern, E. R., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3045-3050.
45. Tarasconi, P., Copacchi, S., Pelosi, G., Cornia, M., Albertini, R., Bonati, A., Dall'Aglio, P. P., Lunghi, P. e Pinelli, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 88, 157-162.
46. Tenório, R. P., Carvalho, C. S., Pessanha, C. S., De Lima, J. G., De Faria, A. R., Alves, A. J., De Melo, E. J. T. e Góes, A. J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2575-2578.

47. Du, X., Guoi, C., Hansell, E., Doyle, P. S., Caffrey, C.R., Holler, T. P., James H., McKerrow, J. H. e Cohen, E. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2695-2707.
48. Greenbaum, D. C., Mackey, Z., Hansell, E., Doyle, P., Gut, J., Caffrey, R.C., Lehrman, J., Rosenthal, P.J., McKerrow, J.H. e Chibale, K. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3212-3219.
49. Neyts, J. e De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2003**, *57*, 25-33.
50. Chiyanzu, I., Hansell, E., Gut, J., Philip J. Rosenthal, P. J., James H. McKerrow, J. H. e Chibalea, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3527-3530.
51. Finkielstein, L. M. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2007**, doi:10.1016/j.ejmech.2007.10.023
52. Klayman, D. L., Scovill, J. P., Bartosevich, J. F. e Mason, C. J. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1367-1373.
53. Klayman, D. L., Lin, A. J., Mc Call, J. W., Wang, S-Y., Townson, S., Grogli, M. e Kinnamonl, K. E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1422-1425.
54. Hu, W.-X., Zhou, W., Xia, C.-N. e Wen, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2213-2218.
55. Joselice e Silva, M., Alves A. J. e Do Nascimento, S. C. *Il Farmaco* **1998**, *53*, 214-243.
56. Chipeleme, A., Gut, J., Rosenthal, P. J. e Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 273-282.
57. Tarasconi, P., Copacchi, S., Pelosi, G., Cornia, M., Albertini, R., Bonati, A., Dall'Aglio, P. P., Lunghi, P. e Pinelli, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 157-162.

58. Fujii, N., Mallari, J. P., Hansell, E., Mackey, Z., Doyle, P., Zhou, Y. M., Gut, J., Rosenthal, P., McKerrow, J. H e Guy, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 15, 121-123.
59. Pérez-Rebolledo, A. *et al. Eur. J. Med. Chem.* **2007**, doi:10.1016/j.ejmech.2007.06.020
60. Da Silva, A. P. B., Vandresen, F., De Almeida, S. A., Cunha, S., Da Silva, C. C., Silva, E. L., Tanaka, C. A. *XIII Encontro de Química da Região Sul*, **2005**.
61. Da Silva, A. P. B., Vandresen, F., Cunha, S. D., Silva, E. L., Tanaka, C. A., De Oliveira, C. M. A., Vencato, I., Guillo, L. e Da Silva, C. C. *29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2006**.
62. Da Silva, A. P. B. *et. al.* Artigo em fase de redação.
63. Xu, M., Floyd, H. S., Greth, S. M., Chang, W-C. L., Lohman, K., Stoyanova, R., Kucera, G. L., Kute, T. E., Willingham, M. C. e Miller, M. S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, 195, 232-246.
64. Da Silva, C. C., Almagro, V. e Marsaioli, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6717-6720.
65. De Oliveira, C. M., Da Silva, C. C, Collins, C. H. e Marsaioli, A. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 661-666.
66. Da Silva, C. C. *Tese de Doutorado*. Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Química, **1995**.
67. <http://www.ipecc.fiocruz.br/pepes/dc/dc.html>, acessado em 21.01.2008.
68. <http://www.ufrgs.br/parasite/Imagensatlas/Protozoa/Trypanosomacruzui.htm>, acessado em 21.01.2008.

69. <http://www4.prossiga.br/Chagas/doenca/sec/dc-cd-571/dc-cd-571-10.html>, acessado em 21.05.2008.
70. Souza, D. H. F., Garratt, R. C., Araújo, A. P. U., Guimarães, B. G., Jesus, W. D. P., Michels, P. A. M., Hannaert, V. e Oliva, G., *FEBS Lett.* **1998**, 424, 131-135.
71. Porcal, W., Hernández, P., Boiani, L., Boiani, M., Ferreira, A., Chidichimo, A., Cazzulo, J. J., Olea-Azar, C, González, M. e Cerecetto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6995-7004.
72. Pérez-Rebolledo, A., Teixeira, L. R., Batista, A. A., Mangrich, A. S., Aguirre, G., Cerceretto, H., González, M., Hernández, P., Ferreira, A. M., Speziali, N. L. e Beraldo, H. *Euro. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 939-948.
73. Nwaka, S. e Ridley, R. G. *Nature Rev. Drugs Disc.* **2003**, 2, 919-928.
74. Pink, R. Hudson A., Mouriès, M. A. e Bendig, M. *Nat. Rev. Drugs Disc.* **2005**, 4, 727-740.
75. Castro, J. A., DeMecca, M. M. e Bartel, L. C. *Hum. Exp. Toxicol.* **2006**, 25, 471-479.
76. Takahashi, J. A., Vieira, H. S., Silva, E. A., Boaventura, M. A. D., Oliveira, A. B. e Chiari, E. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2002**, 2, supl. 1, 118-120.
77. Saúde-Guimarães, D. A. e Faria, A. R. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2007**, 17, 455-465.
78. Jaźwiński, J. e Staszewska-Krajewska, O. *J. Mol. Struct.* **2004**, 687, 23-33.
79. Mahan, B. H. *University Chemistry*. Chapter 9. First Edition, third printing. Addison-Wesley Publishing Company.

80. Tarasconi, P., Copacchi, S., Pelosi, G. Cornia, M., Albertini, R., Bonati, A., Dall'Aglio, P. P., Lunghi, P. e Pinelli, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 157-162.
81. Urquiola, C., Vieites, M., Aguirre, G., Marin, A., Solano, B., Arrambide, G., Noblía, P., Lavaggi, M. L., Torre, M. H., González, M., Monge, A., Gambino, D. e Cerecetto, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5503–5509.
82. Moreno, S. N. J., Mason, R. P. and Docampos, R. *J. Bio. Chem.* **1984**, 259, 6298-6305.
83. Maya, J. D., Bollo, S., Vergara, N., Squella, J. A., Repetto, Y., Morello, A., Périé, J. e Chauvenière, G. *Biochem. Pharm.* **2003**, 65, 999-1006.
84. Resende, M. L. V., Salgado, S. M. L. e Chaves, Z. M. *Fitopatol. Bras.* **2003**, 28, 123-130.
85. Izumi, E., Morello, L. G., Ueda-Nakamura, T., Yamada-Ogatta, S. F., Dias Filho, B. P., Cortez, D. A. G., Ferreira, I. C. P., Morgado-Días, J. A. e Nakamura, C. V. *Exp. Parasitol.* **2008**, 118, 324-330.
86. Belicchi-Ferrari, M., Bisceglie, F., Pelosi, G., Pinelli, S. e Tarasconi, P. *Polyhedron* **2007**, 26, 5150–516.
87. Finch, R. A., Liu, M.-C., Grill, S. P., Rose, W. C., Loomis, R., Vasquez, K. M., Cheng, Y.-C. e Sartorelli, A. C. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 59, 983-991.
88. Dilović, I., Rubčić, M., Vrdoljak, V., Pavelić, S. K., Kralj, M., Piantanida, I. e Cindrić, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5189-5198.
89. Karali, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 909-918.



90. Velandia, J. R., Carvalho, M. G. e Braz-Filho, R. *Quim. Nova* **1998**, 21, 397-404.
91. Abreu, A. S., Barbosa, P. S., Muller, A. H. e Guilhon, G. M. S. P. *Revista Virtual de Iniciação Acadêmica da UFPA* (<http://www.ufpa.br/revistaic>) **2001**, 1.
92. Vieira, H. S., Takahashi, J. A., De Oliveira, A. B., Chiari, E. e Boaventura, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, 13, 151-157.
93. Batista, R., García, P. A.; Castro, M. A., DelCorral, M., Feliciano, A. S. e De Oliveira, A. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 622-627.
94. Lambert, J. B., Shurvell, H. F., Lightner, D. A. e Cooks, R. G. *Organic Structural Spectroscopy*. Prentice Hall - Upper Saddle River, New Jersey, NJ 07458, **1998**.
95. Pavia, D. L., Lampman, G. M. e Kriz, G. S. *Introduction to Spectroscopy, A guide for students of organic chemistry*. Second edition. Saunders Golden Sunburst series - Harcourt Brace College Publishers, **1996**.
96. Luskin, L. S., McFaull, A. J. e Gantert, G. E. *Contribution From The Rohm & Haas Company*, **1956**, 1430-1431.
97. Khobzaoui, M., Tillekeratne, V. e Hudson, R. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, 318, 1-3.
98. Iranpoor, N., Firouzabadi, H. e Mowrouzi, N. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5498-5501.
99. Floch, L., Oremus, V. e Kovac, M. *Molecules* **1999**, 4, 279-286.
100. Renard, P.-Y., Schewedebel, H., Vayron, P., Leclerc, E., Dias, S. e Mioskowiski, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8479-8481.

- 101.** Jensen, K., Anthoni, B., Kräg, B., Larsen, C. e Pedersen, C. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 344.
- 102.** Zamani, K., Faghihi, K., Sangi, M. R. e Zolgharnein, J. *Turk J. Chem.* **2003**, 27, 119-125.
- 103.** Leite, A. C. L., De Lima, R. S., Moreira, D. R. M., Cardoso, M. V. O., De Brito, A. C. G., Dos Santos, L. M. F., Hernandez, M. Z., Kiperstok, A. C., De Lima, R. S. e Soares, M. B. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3749–3757.
- 104.** Valente, E. J., Zubkowski, J. D., Jabalameli, A., Mazhari, S., Venkatraman, R. e Sullivan, R. H. *J. Chem. Crystalogr.* **1998**, 28, 27-33.
- 105.** De Aquino, T. M., Liesen, A. P., Da Silva, R. E. A., Lima, V. T., Carvalho, C. S., Faria, A. R., De Araújo, J. M., De Lima, J. G., Alves, A. J., Melo, E. J. T. e Góes, A. J. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 446–456.
- 106.** Castilho, M. S., Pavão, F., Oliva, G., *Biochem.* **2003**, 42, 7143-7151.
- 107.** Ladame, S., Bardet, M., Périé, Jacques e Willson, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 773-783.