

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Ismael Raitz

**SÍNTESE DE DERIVADOS *N*-ACILIDRAZÔNICOS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Joussef

Florianópolis  
2012

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária  
da  
Universidade Federal de Santa Catarina

R161s Raitz, Ismael  
Síntese de derivados N-acilidrazônicos com potencial  
atividade antiparasitária [dissertação] / Ismael Raitz ;  
orientador, Antonio Carlos Joussef. - Florianópolis, SC, 2012.  
118 p.: il., grafs., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa  
de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Isomerismo. 3. Antiparasitários. I. Joussef,  
Antonio Carlos. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU 54

Ismael Raitz

**SÍNTESE DE DERIVADOS N-ACILIDRAZÔNICOS  
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “**Mestre em Química**”, e aprovada em sua forma final pelo **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 15 de fevereiro de 2012.



---

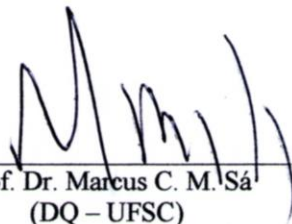
Prof. Dr. Almir Spinelli  
Coordenador do Programa

**BANCA EXAMINADORA**



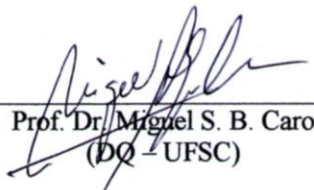
---

Prof. Dr. Antonio C. Joussef  
Orientador  
(DQ – UFSC)



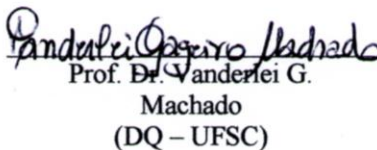
---

Prof. Dr. Marcus C. M. Sá  
(DQ – UFSC)



---

Prof. Dr. Miguel S. B. Caro  
(DQ – UFSC)



---

Prof. Dr. Vanderlei G.  
Machado  
(DQ – UFSC)



Dedico este trabalho ao meu pai, José Abel Raitz, à minha mãe, Ana Maria Raitz, e aos meus irmãos Maristela Raitz Booz e Emerson Raitz, por todo suporte que puderam me prestar, mesmo à distância.



## AGRADECIMENTOS

A Deus, em Quem eu acredito e confio.

Aos meus pais, José Abel e Ana Maria Raitz. Minha gratidão é maior do que eu posso escrever aqui.

Aos meus irmãos, Maristela e Emerson; aos meus cunhado e cunhada; sempre interessados no meu trabalho. E às minhas sobrinhas e afilhadas.

Ao tio Cesar e tia Rosana, e à minha prima Nineia, por todo suporte.

Ao meu primo Jair.

Ao professor Antonio Carlos Joussef, pela disponibilidade, disposição e confiança em ensinar e disciplinar o meu trabalho, capacitando-me ainda mais.

Aos demais professores da PGQ da UFSC com quem eu tive oportunidade de aprender e conviver durante o curso, e àqueles que trabalham ou trabalharam na parte administrativa do Programa.

Aos colegas da UFSC, tanto os de grupos de aula, quanto os de laboratório neste, a saber: Adrielle, Eduardo, Janh, Laís, Larissa, Lidiane, Luciano, Luiz Gustavo, Marcelo, Misael, Sandro, Thaís, Tula.

Aos demais amigos, participantes das minhas alegrias, pacientes no meu cansaço.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação da UFSC, bem como os do Departamento de Química.

Aos funcionários da Central de Análises do Departamento de Química.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de estudos, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.





## RESUMO

Uma série de *N*-{[(5-substituído)-furan-2-il]-metilideno}-piridina-2-carboidrazidas com potencial atividade leishmanicida e tripanocida funcionalizadas na posição 5 da estrutura com grupos hidróxi-, cloro-, 3,4,5-trimetoxibenzoato- e aminas terciárias procedidas de pirrolidina, dietilamina, morfolina, piperidina, dibenzilamina e diisopropilamina foi preparada em bons rendimentos. Todos os compostos foram caracterizados por espectrometria de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , e análise elementar e tiveram seus pontos de fusão determinados. As *N*-acilidrazonas com grupos hidróxi- e cloro- foram sintetizadas a partir de reação de condensação entre a hidrazida derivada do ácido picolínico e 5-hidróxi- ou 5-cloro-2-furfural, ambos preparados a partir da frutose. O isomerismo *E/Z* das *N*-acilidrazonas foi determinado por RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  e em  $\text{DMSO}-d_6$ , cujas ligações de hidrogênio intermoleculares competitivas permitem apenas o isômero *E* (mais estável) ser detectado. Apenas as moléculas com grupo cloro- e pirrolidinil- apresentaram ambos os isômeros *E/Z* na proporção 60:40.

**Palavras-chave:** *N*-acilidrazona. Isomerismo. Antiparasitário.



## ABSTRACT

A series of *N*-{[5-(substituted)furan-2-yl]methylidene}pyridine-2-carbohydrazides with potencial leishmanicidal and trypanocidal activity functionalized at 5 position of the chain with hydroxy-, chloro-, 3,4,5-trimethoxybenzoate- and tertiary amines from pyrrolidine, diethylamine, morpholine, piperidine, dibenzylamine and di-isopropylamine were prepared in good yields. All the compounds were confirmed by IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, CHN analysis and had their melting points determined. The hydroxy- and chloro-*N*-acylhydrazones were synthesized by condensation reaction of picolinic acid hydrazide with 5-hydroxy- or 5-chloromethyl-2-furaldehyde, both previously prepared from fructose. The *E/Z* isomerism of the *N*-acylhydrazones was determined by  $^1\text{H}$  NMR in  $\text{CDCl}_3$  and in  $\text{DMSO}-d_6$ , and in most cases the competitive intermolecular hydrogen bonds favor the formation of the less hindered *E*-isome. Only compounds with chloro- and pyrrolidinyl- substituted groups showed both *E/Z*- isomers in a 60:40 ratio.

**Keywords:** *N*-acylhydrazone. Isomerism. Antiparasitic.



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Reação geral de formação de uma hidrazona. ....	25
<b>Esquema 2</b> - Reação geral de formação de uma <i>N</i> -acilidrazona. ....	25
<b>Esquema 3</b> - Mecanismo de reação de formação de hidrazonas via catálise ácida. ....	26
<b>Esquema 4</b> - Reações de <i>N</i> -acilidrazonas com eletrófilos. ....	27
<b>Esquema 5</b> - Reações de halogenação de <i>N</i> -acilidrazonas. ....	27
<b>Esquema 6</b> - Reações de substituição de cloretos de <i>N</i> -arilidrazonoílas. ....	27
<b>Esquema 7</b> - Estruturas possíveis para hidrazonas com substituintes diferentes. ....	28
<b>Esquema 8</b> - Estruturas possíveis para <i>N</i> <sup>2</sup> -(piridin-2-ilmetilideno)acetoidrazida. ....	29
<b>Esquema 9</b> - <i>N</i> -acilidrazona quelante. ....	29
<b>Esquema 10</b> - Análise retrossintética para obtenção de <b>26</b> . ....	37
<b>Esquema 11</b> - Preparação da picolina-2-hidrazida ( <b>29</b> ) ....	38
<b>Esquema 12</b> - Mecanismo proposto à desidratação da frutose ( <b>33</b> ) a HMF ( <b>32</b> ). ....	38
<b>Esquema 13</b> - Síntese de <b>28</b> a partir da frutose ( <b>33</b> ) e ácido picolínico ( <b>31</b> ). ....	39
<b>Esquema 14</b> - Tentativas de reação de tosilação da <i>N</i> -acilidrazona <b>28</b> e HMF ( <b>32</b> ). ....	41
<b>Esquema 15</b> - Síntese da <i>N</i> -acilidrazona-éster <b>37</b> . ....	42
<b>Esquema 16</b> - Reações de cloração da <i>N</i> -acilidrazona-OH <b>28</b> . ....	43
<b>Esquema 17</b> - Preparação do CMF ( <b>39</b> ). ....	44
<b>Esquema 18</b> - Condensação à formação da <i>N</i> -acilidrazona <b>38</b> . ....	45
<b>Esquema 19</b> - Mecanismo de formação de hidrazonas com isomerismo <i>E/Z</i> . ....	49
<b>Esquema 20</b> - Reação de substituição nucleofílica de <b>38</b> com aminas primárias. ....	50
<b>Esquema 21</b> - Reação de aminas primárias com diclorometano. ....	50
<b>Esquema 22</b> - Reação de substituição nucleofílica de <b>38</b> com aminas secundárias. ....	51
<b>Esquema 23</b> - Isômeros <i>E/Z</i> de hidrazonas com anel heteroaromático. ....	53



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) da <i>N</i> -acilidrazona <b>28</b> . .....	40
<b>Figura 2</b> - Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) da <i>N</i> -acilidrazona <b>28</b> . .....	40
<b>Figura 3</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da <i>N</i> -acilidrazona <b>37</b> . .....	42
<b>Figura 4</b> - Comparação entre os espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do HMF ( <b>32</b> ) e do CMF ( <b>39</b> ). .....	44
<b>Figura 5</b> - Comparação entre os espectros de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do HMF ( <b>32</b> ) e do CMF ( <b>39</b> ). .....	45
<b>Figura 6</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) da <i>N</i> -acilidrazona <b>38</b> . .....	46
<b>Figura 7</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) dos isômeros da <i>N</i> -acilidrazona <b>38</b> . .....	47
<b>Figura 8</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do isômero Z da <i>N</i> -acilidrazona <b>38</b> . .....	54





## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Moléculas tripanocidas e seus valores de concentração inibitória. <sup>30</sup> .....	33
<b>Tabela 2</b> - Resultados para reação de condensação entre <b>29</b> e <b>39</b> . .....	47
<b>Tabela 3</b> - Reação de substituição nucleofílica de <b>38</b> com aminas secundárias em clorofórmio à temperatura ambiente. ....	52
<b>Tabela 4</b> – Proporção de isômeros <i>E/Z</i> das <i>N</i> -acilidrazonas sintetizadas através de seus sinais NH e N=CH no espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) .....	54



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

$\delta$	Deslocamento químico
$\Delta$	Aquecimento
AcOH	Ácido acético
Ar	Aromático
CCD	Cromatografia em camada delgada
CHNS	Análise elementar
CMF	5-clorometil-2-furfural
d	Dupleto
dd	Duplo duplete
ddd	Duplo duplo duplete
DMAP	4-( <i>N,N</i> -Dimetil)aminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido hexadeuterado
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
Eq.	Equivalente(s)
g	Gramas
HMF	5-hidroximetil-2-furfural
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Concentração inibitória a 50% da população testada
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Metil
MHz	Mega-Hertz
mmol	Milimol
NaOAc	Acetato de sódio
-OTs	Tosilato
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Fenil
q	Quarteto
quin	Quinteto
RAMP	( <i>R</i> )-1-amino-2-metoximetilpirrolidina
Rend.	Rendimento
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
SAMP	( <i>S</i> )-1-amino-2-metoximetilpirrolidina

sl	Sinal largo
spt	Septeto
t	Tripleto
T.a.	Temperatura ambiente
td	Triplo dupleto
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloreto de tosila
$\pi$	Pi

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	23
1.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS .....	23
1.2 LEISHMANIOSE .....	23
1.3 DOENÇA DE CHAGAS.....	23
1.4 MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE E DOENÇA DE CHAGAS .....	24
1.5 <i>N</i> -ACILIDRAZONAS.....	25
1.5.1 Conceito e síntese.....	25
1.5.2 Isomerismo geométrico .....	28
1.5.3 Aplicação e estudos como fármacos .....	30
<b>2 JUSTIFICATIVAS</b> .....	33
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	35
3.1 OBJETIVO GERAL.....	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	35
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	37
4.1 SÍNTESE DAS <i>N</i> -{[(5-SUBSTITUÍDO)-FURAN-2-IL]-METILIDENO}-PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDAS .....	37
4.2 ISOMERISMO <i>E/Z</i> DAS <i>N</i> -ACILIDRAZONAS SINTETIZADAS .....	53
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	57
5.1 INSTRUMENTAÇÕES E REAGENTES .....	57
5.2 PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE PICOLINATO DE METILA (30).....	58
5.3 PREPARAÇÃO DA PICOLINA-2-HIDRAZIDA (29).....	58
5.3.1 A partir do picolinato de metila (30).....	58
5.3.2 A partir do ácido picolínico (31).....	58
5.4 PREPARAÇÃO DO 5-HIDROXIMETIL-2-FURFURAL, HMF (32) .....	59
5.5 SÍNTESE DA <i>N</i> -{(1 <i>E</i> )-[5-(HIDROXIMETIL)FURAN-2-IL]METILIDENO}PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDA (28) .....	59
5.6 PREPARAÇÃO DO CLORETO DE 3,4,5-TRIMETOXIBENZOÍLA (35).....	60
5.7 PREPARAÇÃO DO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOATO DE (5-FORMILFURAN-2-IL)METILA (36).....	61
5.8 SÍNTESE DO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOATO DE (5-{(1 <i>E</i> )-[PIRIDIN-2-ILCARBONIL]HIDRAZONA}-METIL)FURAN-2-IL)METILA (37) .....	61
5.9 PREPARAÇÃO DO 5-CLOROMETIL-2-FURFURAL, CMF (39) .....	62

<b>5.9.1 A partir do 5-hidroximetil-2-furfural, HMF (32)</b> .....	62
<b>5.9.2 A partir da frutose (33)</b> .....	62
<b>5.10 SÍNTESE DA <i>N</i>-{(1<i>E</i>/<i>Z</i>)-[5-(CLOROMETIL)FURAN-2-IL]METILIDENO}PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDA (38)</b> .....	63
<b>5.11 SÍNTESE DE AMINAS TERCIÁRIAS DERIVADAS DA <i>N</i>-{(1<i>E</i>/<i>Z</i>)-[5-(CLOROMETIL)FURAN-2-IL]METILIDENO}PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDA (38)</b> .....	64
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	71
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	73
<b>APÊNDICE A – Dados Espectrométricos</b> .....	81

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

As doenças negligenciadas são aquelas que acometem exclusivamente populações de países pobres ou em desenvolvimento. A Organização Mundial da Saúde (OMS) as reconhece como prioridade de saúde pública.<sup>1</sup> São classificadas como tais dezessete doenças que incidem sobre 149 países, entre eles o Brasil.<sup>2</sup> Dasquelas, são evidenciadas a dengue, a hanseníase, a Doença do Sono (trpanossomíase africana), a Doença de Chagas (trpanossomíase americana) e a leishmaniose. Impactos negativos por conta desses males implicam em baixa qualidade de vida e consequente perda de produtividade, fazendo com que as nações infligidas tenham seu estado de pobreza mais agravado.<sup>2</sup>

## 1.2 LEISHMANIOSE

A leishmaniose é causada por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, sendo transmitida ao homem principalmente pela picada de insetos flebotomíneos. A mesma manifesta-se em alguns tipos, por exemplo, cutânea, mucocutânea (ambas não fatais) e visceral (esta fatal).<sup>3,4</sup>

Atualmente, 95 países registram a doença, com 1,5 milhão de casos da leishmaniose cutânea e aproximadamente 60 mil mortes pelo tipo visceral, por ano.<sup>4</sup> No Brasil, a leishmaniose cutânea tem 22 mil novos casos por ano desde 2006. A mais grave, a visceral, faz 3500 novos pacientes e mais de 200 vão a óbito, segundo estatísticas recentes.<sup>5</sup>

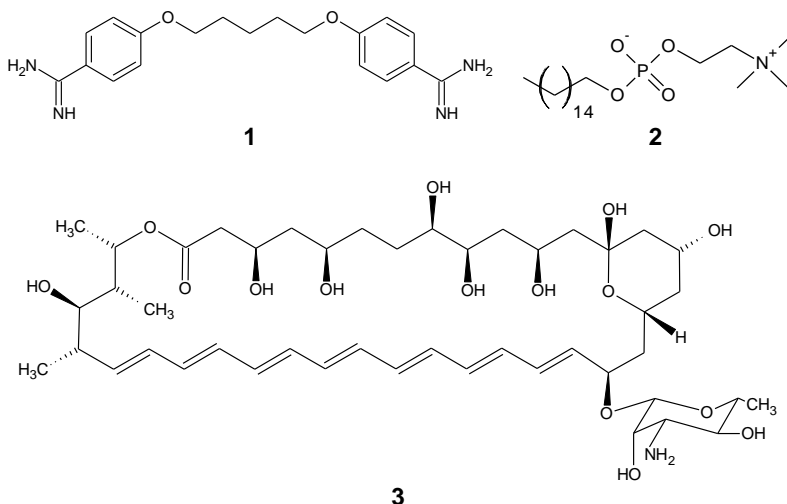
## 1.3 DOENÇA DE CHAGAS

A Doença de Chagas, ou igualmente conhecida por tripanossomíase americana (região continental onde é mais reportada), tem como agente causador um tripanossomatídeo também, mais especificamente o *Trypanosoma cruzi*.<sup>6</sup> Suas formas de transmissão são pelas fezes de insetos-vetores triatomíneos que podem entrar na corrente sanguínea, transfusão de sangue, transplantes de órgãos, de forma congênita e até por via oral, como foi reportada no estado de Santa Catarina, região não endêmica da doença.<sup>7,8</sup>

Sua incidência está concentrada na América do Sul, mas, ocorre em outros continentes.<sup>9</sup> Pelo mundo, aproximadamente oito milhões de casos estão relatados, causando doze mil mortes por ano.<sup>4</sup> Só no Brasil, o Ministério da Saúde registra entre 100 e 200 novos indivíduos infectados ao ano na fase aguda da doença, que se somam aos três milhões que estão na fase crônica da mesma.<sup>5</sup>

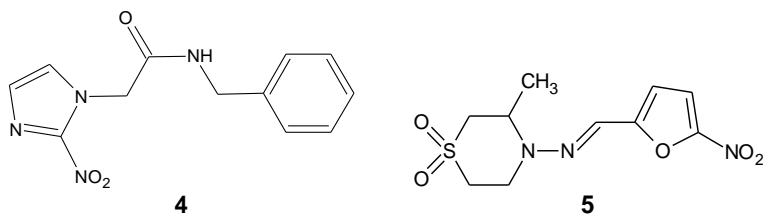
#### 1.4 MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE E DOENÇA DE CHAGAS

Nos últimos anos, o tratamento da leishmaniose teve a inserção de novos medicamentos. Ainda assim, situações adversas existem. Os fármacos utilizados atualmente são: antimoniais pentavalentes (causam problemas cardiovasculares e aumentam a resistência do protozoário); paromomicina (um aminoglicosídeo que requer longo tratamento); pentamidina (**1**); miltefosina (**2**) (alto custo ao paciente); anfotericina B lipossomal (**3**) (alto custo ao paciente).<sup>4</sup> No Brasil, apenas os antimoniais, a pentamidina (**1**) e a anfotericina B (**3**) estão registrados no Ministério da Saúde.<sup>7</sup>



Para a Doença de Chagas, a lista limita-se a benznidazol (**4**) e nifurtimox (**5**). O segundo somente é administrado quando o primeiro não é eficiente, pois, tem alto custo. Existem outros fármacos pouco difundidos, porém, as opções são escassas.<sup>3,7</sup>



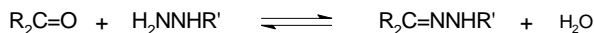


A Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, sigla em inglês), uma organização sem fins lucrativos, relatou que apenas 1,3% dos novos medicamentos registrados entre 1975 e 2004 são para o tratamento de doenças tropicais e tuberculose.<sup>10</sup>

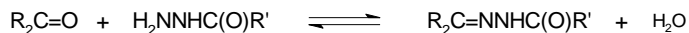
## 1.5 *N*-ACILIDRAZONAS

### 1.5.1 Conceito e síntese

Uma reação de condensação entre um aldeído ou uma cetona com uma hidrazina produz uma hidrazona (Esquema 1).<sup>11</sup> Quando essa hidrazina é uma *N*-acilidrazina (ou hidrazida), o produto é uma *N*-acilidrazona (Esquema 2), um composto azometino.<sup>12</sup>



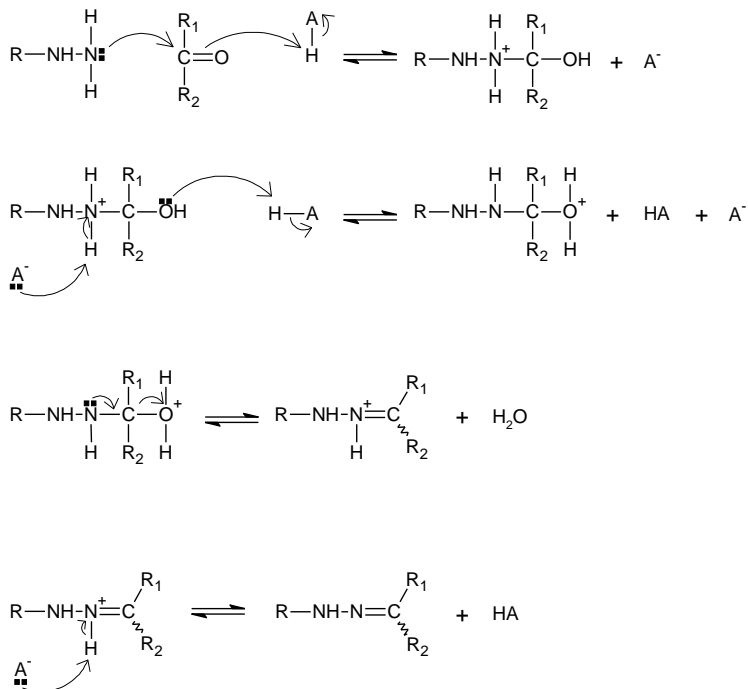
**Esquema 1** - Reação geral de formação de uma hidrazona.



**Esquema 2** - Reação geral de formação de uma *N*-acilidrazona.

A hidrazona é comumente sintetizada por catálise ácida, podendo ser por catálise básica também. No caso da catálise ácida, dependendo do solvente, sequer é necessária a adição de ácido, uma vez que quantidades traço do íon hidrônio já são suficientes. O mecanismo está ilustrado no Esquema 3. A primeira etapa é concertada entre as três espécies reagentes, com transferência de próton e adição nucleofílica simultaneamente. A seguir, o próton ligado ao nitrogênio é removido pela base recém-formada enquanto o oxigênio é protonado outra vez. Após, uma molécula de água é eliminada com formação do

correspondente íon imínium. A última etapa consiste na remoção do outro hidrogênio ácido ligado ao nitrogênio e formação da hidrazona.<sup>13</sup>

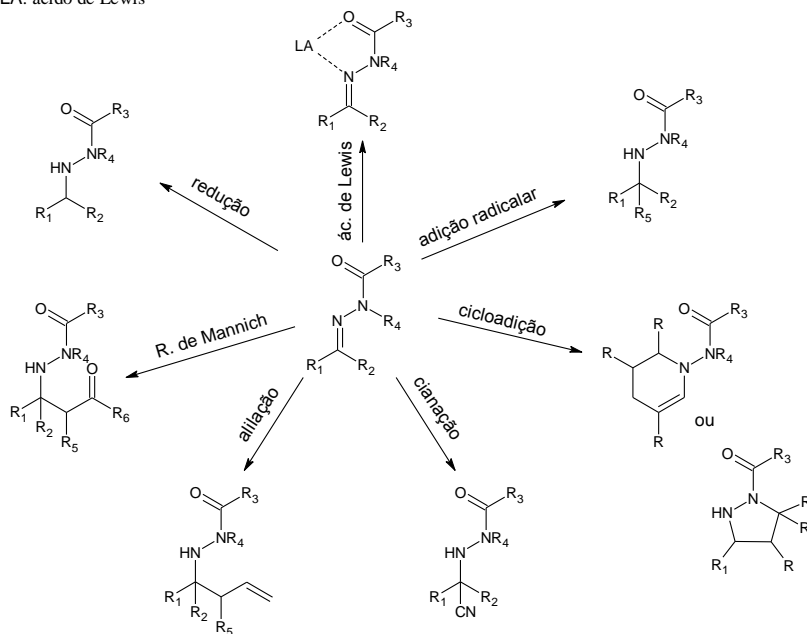


**Esquema 3** - Mecanismo de reação de formação de hidrazonas via catálise ácida.

As hidrazonas são versáteis em síntese orgânica. O par de elétrons não-ligantes do nitrogênio do tipo amino é conjugado à ligação dupla em C-N, deixando esse carbono com caráter menos positivo e, conseqüentemente, menos suscetível a ataques nucleofílicos em comparação com as iminas, conferindo maior estabilidade que estas, portanto. Ambos os nitrogênios podem reagir com eletrófilos, assim como o próprio carbono.<sup>14</sup>

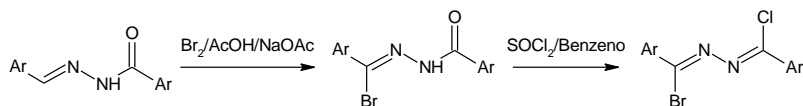
Entretanto, as *N*-acilhidrazonas, que possuem ainda um grupo carbonila ligado ao nitrogênio do tipo amino, têm o carbono imínico mais eletrofílico na presença de ácidos de Lewis. Estes compostos participam principalmente de reações de adição radicalar, cicloadição, cianação, alilação, reação de Mannich e redução (Esquema 4).<sup>12</sup>

LA: ácido de Lewis

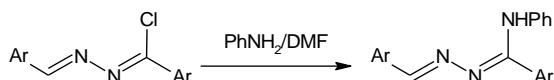


**Esquema 4** - Reações de *N*-acilidrazonas com eletrófilos.

Reações eletrofilicas úteis são as de halogenação, em que o bromo molecular adiciona-se ao carbono da imina seguido de tratamento com cloreto de tionila, resultando na cloração do então carbono carbonílico (Esquema 5). Como halogênios são bons grupos de saída, reações de substituição nucleofílicas são acessíveis (Esquema 6).<sup>15</sup>



**Esquema 5** - Reações de halogenação de *N*-acilidrazonas.



**Esquema 6** - Reações de substituição de cloretos de *N*-arilidrazonófilas.

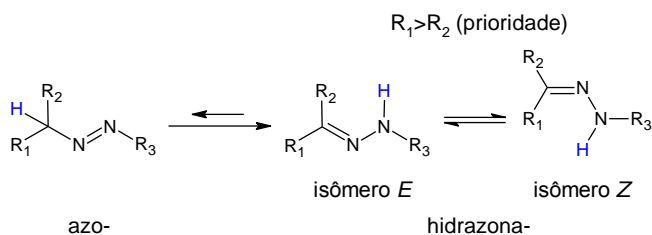
A hidrólise de hidrazonas, por meio ácido ou básico, recupera o composto carbonílico inicial.<sup>16</sup> Por isso, algumas hidrazinas com

carbono assimétrico – SAMP (6) e RAMP (7), por exemplo – são auxiliares quirais formando hidrazonas numa etapa intermediária.<sup>17,18</sup> Ainda, no que concerne a essa propriedade, tais moléculas podem ser utilizadas na identificação e purificação de compostos carbonílicos.<sup>12</sup>



### 1.5.2 Isomerismo geométrico

Hidrazonas são passíveis de possuir isomerismo *E/Z*. Como há deslocalização de elétrons  $\pi$  por conta da presença do outro nitrogênio, a isomerização é facilitada. Esse efeito é causado tanto termicamente, quanto fotoquimicamente, e é promovido por solventes polares, por catálise ácida/básica ou por substituintes doadores de elétrons.<sup>19</sup> Há, ainda, a possibilidade de um tautomerismo azo-hidrazona, detalhado no Esquema 7.<sup>14</sup>

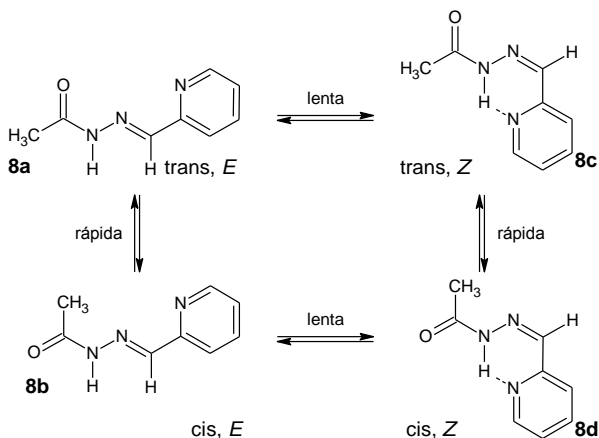


**Esquema 7** - Estruturas possíveis para hidrazonas com substituintes diferentes.

Uma característica interessante é que a proporção *E:Z* de hidrazonas pode ser observada por RMN, entretanto, somente em solventes específicos. A *N*-acilidrazona **8** possui quatro estruturas possíveis, duas conformacionais e duas configuracionais (Esquema 8). A análise espectrométrica de RMN em  $CDCl_3$  mostrou sinais para cada uma das quatro moléculas, enquanto que a mesma análise em  $DMSO-d_6$  mostrou apenas duas delas, as conformacionais. Neste último solvente, apenas o isômero *E* foi observado.<sup>20</sup>

O sinais indicativos do isômero *Z* de **8**, a estrutura menos estável para a molécula, só é visualizado em  $CDCl_3$  por conta da

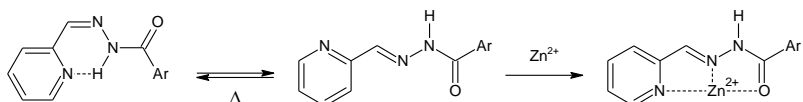
estabilização da mesma pela ligação de hidrogênio intramolecular existente entre o nitrogênio do heterociclo ligado ao carbono imínico e o hidrogênio amínico.<sup>20</sup>



**Esquema 8** - Estruturas possíveis para *N'*-(piridin-2-ilmetilideno)acetoidrazida.

Como dito anteriormente, solventes polares capazes de interagir por ligação de hidrogênio, promovem a isomerização. Isto é devido o solvente formar ligação de hidrogênio intermolecular e anular a interação intramolecular previamente existente, o que não é possível em solventes pouco polares e apolares.<sup>14,20</sup>

A formação de complexos metálicos em que uma hidrazona é o ligante força a geometria para o isômero mais quelante (Esquema 9), já que uma reação deste tipo ocorre comumente em solventes polares. Por isso, o rendimento de tais reações depende muito da natureza da hidrazona e do solvente.<sup>14,20,21</sup>



**Esquema 9** - *N*-acilidrazona quelante.

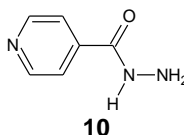
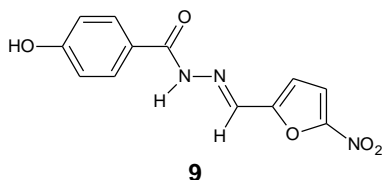
A investigação cristalográfica de hidrazonas e seus espectros de RMN podem confirmar que, em solventes pouco polares, a proporção de isômeros *E:Z* observada é a mesma para o estado sólido, o que já pode não ser verdade para o caso de solventes polares.<sup>14</sup> Por isso, caso não sejam obtidos cristais dessa classe de compostos, uma análise por RMN

adequada já é suficiente para se conhecer que isômeros (ou sua razão) estão presentes numa amostra de hidrazona, uma vez que os sinais dos prótons imínico e NH possuem deslocamentos químicos díspares – diferenciam-se de 1 a 2 ppm – e aparecem sempre na mesma região do espectro para cada isômero.<sup>20</sup> Isso é válido na análise de novas moléculas candidatas a fármacos, pois sua estrutura é fundamental na pesquisa da sua funcionalidade biológica.<sup>22</sup>

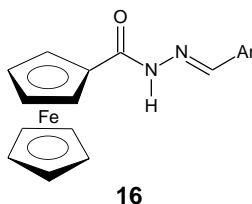
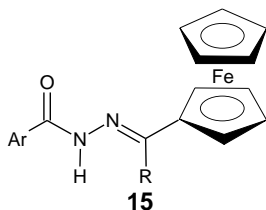
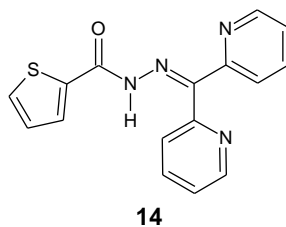
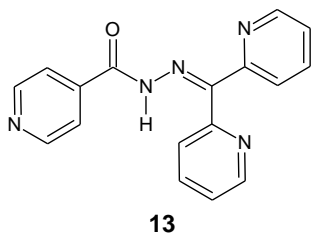
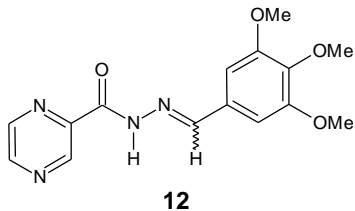
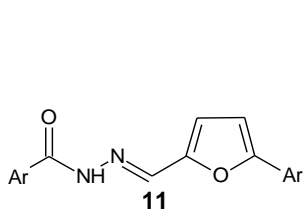
### 1.5.3 Aplicação e estudos como fármacos

A investigação das hidrazonas como fármacos é corrente. Os estudos que as envolvem são, por exemplo, os antimicrobianos, os anticonvulsivos, os analgésicos, os anti-inflamatórios, os antituberculosos, os antitumorais, os antimaláricos, os antidepressivos e os vasodilatadores.<sup>23</sup>

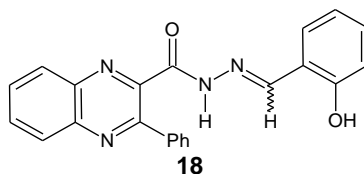
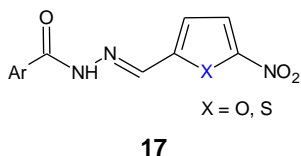
Uma molécula bastante conhecida nestas pesquisas é a nifuroxazida (**9**), princípio ativo de um medicamento comercial indicado como antisséptico intestinal. Outra hidrazida já comercial é a isoniazida (**10**), que tem atividade contra todas as formas de tuberculose pulmonar. Seus derivados de hidrazona estão em estudo e testes *in vivo* são promissores.<sup>23</sup>



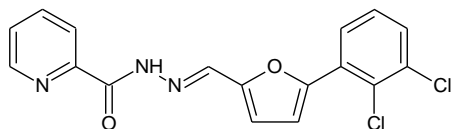
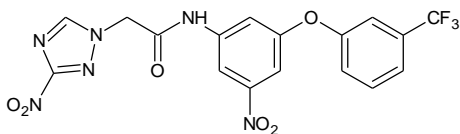
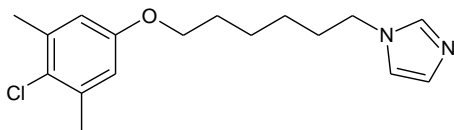
De modo geral, as *N*-acilhidrazonas que têm sido sintetizadas recentemente são análogas a **9**, ou melhor, possuem anéis aromáticos e/ou heteroaromáticos em cada extremo do referido grupamento. Compostos como **11** são promissores como antitumorais.<sup>24</sup> Uma hidrazona derivada do ácido gálico (**12**) demonstrou propriedades analgésicas e anti-inflamatórias.<sup>25</sup> As moléculas **13** e **14** são comparáveis ou melhores que os fármacos atualmente empregados contra o agente causador da tuberculose,<sup>26</sup> assim como alguns derivados de ferrocenos (**15** e **16**).<sup>27</sup>



Contra leishmanioses, as nitrofuranonas e nitrotiofenonas (**17**) similares a **9** mostraram bons resultados quando da presença de cloro e amino no anel aromático.<sup>28</sup> Quinoxalina-*N*-acilidrazonas como **18** tiveram ação de igual teor a **5** em testes *in vitro*.<sup>29</sup>



Em outra pesquisa, foram divulgados os resultados de uma varredura numa biblioteca química com cerca de dois mil compostos avaliando sua atividade tripanocida.<sup>30</sup> Daqueles, três ficaram em destaque, a saber: um derivado hidrazida (**19**), um nitrotriazol (**20**) e um cloroxilenol (**21**).

**19**
 $IC_{50} 54 \pm 10 \text{ nmol.L}^{-1}$ 
**20**
 $IC_{50} 190 \pm 40 \text{ nmol.L}^{-1}$ 
**21**
 $IC_{50} 23 \pm 7 \text{ nmol.L}^{-1}$ 

As mesmas substâncias foram ainda analisadas frente aos protozoários *Leishmania major* e *Leishmania amazonensis* e também tiveram resultados satisfatórios.<sup>30</sup>

Ainda no mesmo trabalho, foram testados alguns análogos destes e foi verificada que a presença do anel piridínico substituído na posição *orto* dos derivados de **19** é importante para manter a eficiência da atividade antiparasitária. No caso de **21**, que possui um grupo imidazólico tal qual **4**, os espaçadores alquila mais curtos é que propiciaram os melhores efeitos.<sup>30</sup>

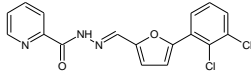
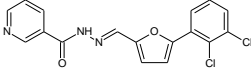
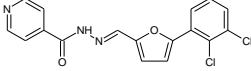
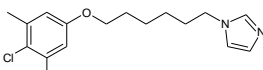
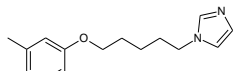
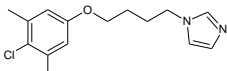


## 2 JUSTIFICATIVAS

O empenho dos pesquisadores no combate à leishmaniose e à Doença de Chagas é motivado por ambas poderem ser letais ou deixar sequelas vitalícias. Já foi mencionado que a quantidade de opções de medicamentos é restrita.<sup>31,32</sup> A indústria não tem despendido esforços para aprimorar este quadro por conta do alto custo na pesquisa e desenvolvimento de novos princípios ativos e ao baixo retorno do capital investido.<sup>6</sup> Em um dos planos da OMS, é evidenciado que deve haver incentivo ao trabalho da academia e que é requerida uma rede multidisciplinar de investigadores para a pesquisa e desenvolvimento de novos agentes antiparasitários.<sup>32</sup>

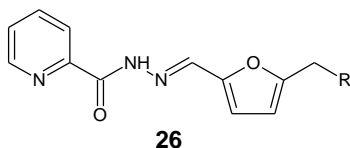
Conforme visto anteriormente, o trabalho publicado por Bettiol e colaboradores<sup>30</sup> sobre moléculas com atividade tripanocida mostrou os resultados descritos na Tabela 1:

**Tabela 1** - Moléculas tripanocidas e seus valores de concentração inibitória.<sup>30</sup>

<b>Estrutura</b>	<b>IC<sub>50</sub> (nmol.L<sup>-1</sup>)</b>
 <p><b>19</b></p>	54 ±10
 <p><b>22</b></p>	1930 ±707
 <p><b>23</b></p>	>10000
 <p><b>21</b></p>	23 ±7
 <p><b>24</b></p>	2,5 ±2,6
 <p><b>25</b></p>	5,1 ±1,4

Estes dados justificam a conclusão dos autores de que o anel da piridina substituído em *orto* das *N*-acilidrazonas **19**, **22** e **23**, e uma cadeia alifática mais curta ligada à amina terciária em **21**, **24** e **25** melhoram a atividade biológica.

Para a síntese de novas *N*-acilidrazonas com potencial atividade antiparasitária, optou-se, portanto, por incorporar essas duas características pesquisadas numa única estrutura. Assim, as moléculas-alvo são análogas a **26**.



R = aminas secundárias e  
aminas terciárias

Na busca para melhorar a qualidade de vida das pessoas, pela promoção da saúde, pretende-se contribuir com o desenvolvimento de novos agentes com potencial ação leishmanicida e tripanocida derivados de *N*-acilidrazonas, buscando valer-se de reações com economia atômica, e realizar os devidos ensaios farmacológicos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Preparar uma série de derivados de *N*-{[(5-substituído)-furan-2-il]-metilideno}-piridina-2-carboidrazida e disponibilizá-los puros para os testes biológicos tripanocida e leishmanicida e de citotoxicidade.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar o composto *N*-{[(5-hidroximetil)-furan-2-il]-metileno}-piridina-2-carboidrazida empregando como material de partida a frutose e o ácido picolínico.

Funcionalizar via substituição nucleofílica com aminas primárias e secundárias a posição 5 do heterociclo furano da referida *N*-acilidrazona.

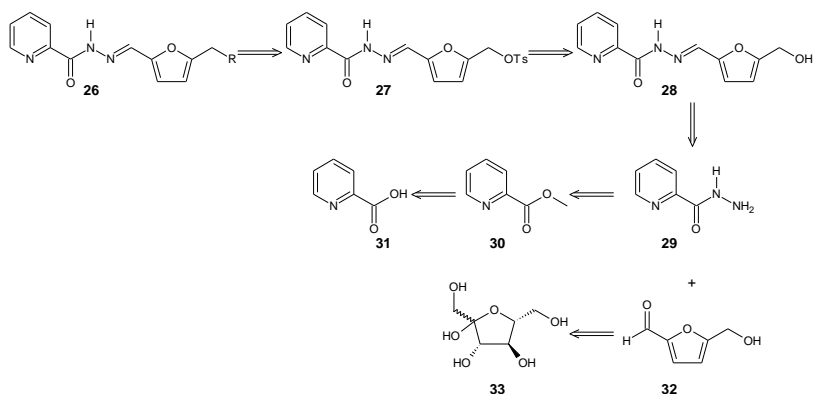
Caracterizar estruturalmente os compostos sintetizados mediante o emprego de técnicas espectrométricas de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , e análise elementar para posterior encaminhamento ao Laboratório de Protozoologia do Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) para realizar a avaliação da atividade tripanocida e leishmanicida dos mesmos.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DAS *N*-{[(5-SUBSTITUÍDO)-FURAN-2-IL]-METILIDENO}-PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDAS

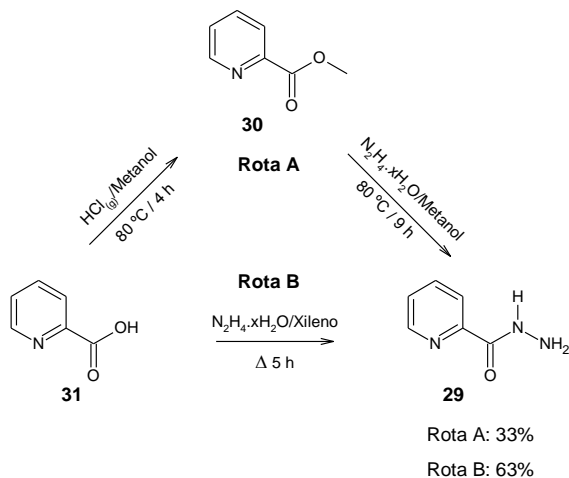
A análise retrossintética para obtenção de **26** é demonstrada no Esquema 10. As aminas secundárias e terciárias são sintetizadas via substituição nucleofílica no grupamento tosilato de **27** que, por sua vez, será preparado por reação de tosilatação da *N*-acilidrazona hidroxilada **28**. Esta é produzida via condensação da hidrazida **29** com o hidroximetilfurfural (**32**). A amida **29** é preparada via picolinato de metila (**30**) advindo da esterificação do ácido picolínico (**31**). Por fim, a frutose (**33**) é convertida em **32**.



**Esquema 10** - Análise retrossintética para obtenção de **26**.

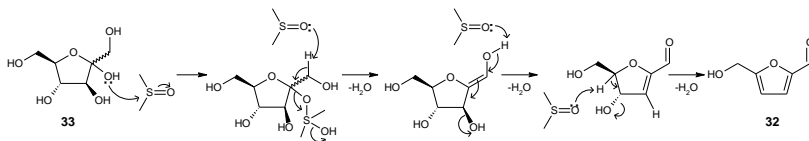
Inicialmente, a preparação de **30** foi mais bem conduzida pela esterificação de Fischer<sup>33</sup> utilizando metanol seco e ácido clorídrico gasoso, produzindo o cloridrato de picolinato de metila, o qual foi isolado em 78% de rendimento e submetido à reação de formação da picolina-2-hidrazida (**29**) com hidrazina hidratada (50 – 60%), com sucesso de 42%. O rendimento global destas reações foi de 33%. O produto foi confirmado por ponto de fusão e RMN de <sup>1</sup>H. Este é o método de preparação de **29** mais conhecido da literatura.<sup>34</sup> Entretanto, outro procedimento foi aplicado,<sup>35</sup> em que o ácido picolínico reagiu com hidrazina hidratada sob forte refluxo em xileno e auxílio do aparelho de Dean Stark. É uma reação de amidação possível quando se submete sais

de carboxilato de amônio a altas temperaturas.<sup>36</sup> Obteve-se a respectiva hidrazida pura em 63% de rendimento (Esquema 11). Com isso, conseguiu-se uma ótima economia com a exclusão de uma etapa.



**Esquema 11** - Preparação da picolina-2-hidrazida (**29**)

A preparação do hidroximetilfurfural **32**, também referido como HMF, a partir da frutose, é outra reação conhecida. O aquecimento térmico adequado de açúcares o produz, mas, não somente ele. Por isso, uma metodologia<sup>37</sup> mais sofisticada foi necessária para obter-se um bom rendimento, em que se empregou um solvente com alta temperatura de ebulição e que atua na reação (DMSO, Esquema 12<sup>38</sup>), uma fonte protônica sólida (Amberlyst-15) e pouca pressão reduzida, conseguida com trompa d'água.

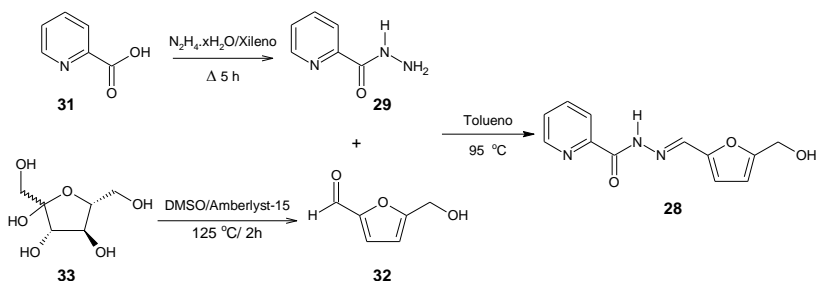


**Esquema 12** - Mecanismo proposto à desidratação da frutose (**33**) a HMF (**32**).

A frutose foi devidamente convertida em **32** com 50% de rendimento após purificação por filtração em sílica gel c. O óleo obtido foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H em CDCl<sub>3</sub>, apresentando os sinais do próton da hidroxila em 2,64 ppm, dos hidrogênios do metileno em 4,71

ppm, o do aldeído em 9,56 ppm e, os que confirmam a formação do anel de furano, duplete em 6,52 ppm ( $J=3,5$  Hz) e duplete em 7,23 ppm ( $J=3,5$  Hz).

As reações de condensação de hidrazidas com derivados de furfural normalmente são feitos em etanol com aquecimento.<sup>14,21,29</sup> Usando-se desta metodologia, obteve-se um rendimento de, no máximo, 36%. Visto que água é um dos produtos e que a *N*-acilhidrazona **28** tem baixa solubilidade em tolueno, repetiu-se a reação neste solvente a 95 °C. Como ambos os produtos saíram do meio reacional, o rendimento foi elevado a 90% e o composto **28** foi isolado puro com uma simples filtração (Esquema 13).

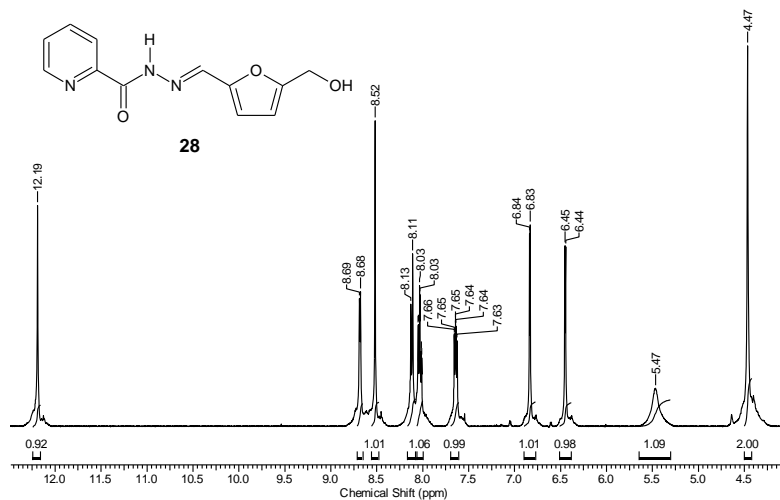


**Esquema 13** - Síntese de **28** a partir da frutose (**33**) e ácido picolínico (**31**).

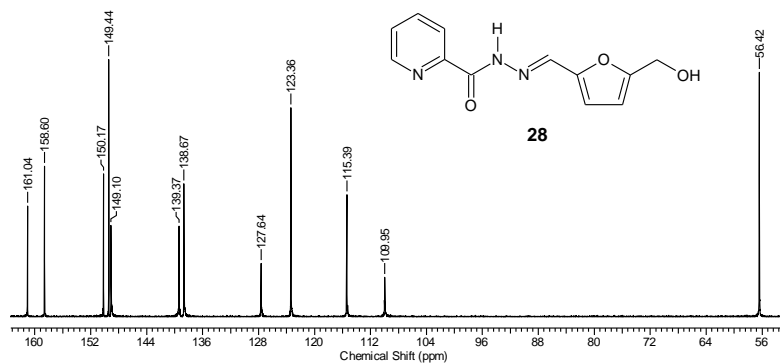
O mesmo foi caracterizado por RMN de  $^1H$  em DMSO- $d_6$  (solúvel), conforme a Figura 1, em que o sinal em 4,47 ppm é referente aos hidrogênios do metileno, o hidrogênio da hidroxila é observado em 5,47 ppm, os dois hidrogênios do anel furânico em 6,45 e 6,84 ppm como dupletos ( $J=3,1$  Hz) e os quatro do anel piridínico em 7,64 (um duplo duplo duplete com  $J=7,6, 4,4, 1,2$  Hz), 8,03 (um triplo duplete com  $J=7,6, 1,6$  Hz), 8,12 (duplete com  $J=7,6$  Hz) e 8,68 ppm (duplete com  $J=4,4$  Hz). O hidrogênio imínico é observado como um simpleto em 8,52 ppm, e o hidrogênio NH aparece como um simpleto em 12,19 ppm.

O espectro de RMN de  $^{13}C$  (Figura 2) em DMSO- $d_6$  para **28** mostrou os 12 sinais referentes aos 12 carbonos da molécula, o que colaborou na caracterização deste composto. O espectro de IV em pastilha de KBr teve como sinais característicos uma banda estreita em  $3401\text{ cm}^{-1}$  para hidroxila, em  $3274\text{ cm}^{-1}$  para amino, bandas entre  $3000$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$  de estiramento CH de aromático, entre  $2800$  e  $3000\text{ cm}^{-1}$  para estiramento CH de alifático, banda forte em  $1656\text{ cm}^{-1}$  referente à

carbonila e  $1627\text{ cm}^{-1}$  para ligação CN do grupo imino, e  $1541$  e  $1510\text{ cm}^{-1}$  indicativo de C=C de anéis aromáticos.



**Figura 1** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da *N*-acilidrazona **28**.



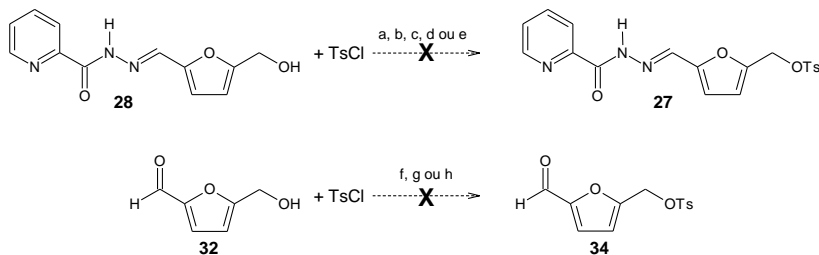
**Figura 2** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da *N*-acilidrazona **28**.

A etapa de tosilização da *N*-acilidrazona **28** foi feita de vários modos.<sup>39-42</sup> Como reagente principal, utilizou-se sempre o cloreto de *p*-toluenosulfonila (TsCl). As variações de condições foram mudanças no solvente ( $\text{CHCl}_3$ , acetona, DMF) ou ausência de um, modificações da



base (trietilamina, carbonato de potássio, piridina) e de temperatura (T.a, 0 °C e 80 °C), e em todo os métodos não obteve-se sucesso, formando uma mistura complexa de compostos (Esquema 14).

Partiu-se para a tentativa de tosilização do HMF **32** utilizando o mesmo cloreto de tosil variando, porém, os solventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e THF) e as bases (trietilamina, DMAP e hidreto de sódio).<sup>43,44</sup> Também não se obteve sucesso (Esquema 14).



Condições: a) DMF/TEA/T.a.; b) CHCl<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/T.a.; c) NEAT/80 °C; d) DMF/Piridina/0 °C;  
e) acetona/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/80 °C; f) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TEA/T.a.; g) THF/TEA/DMAP/80 °C; h) THF/NaH/T.a.

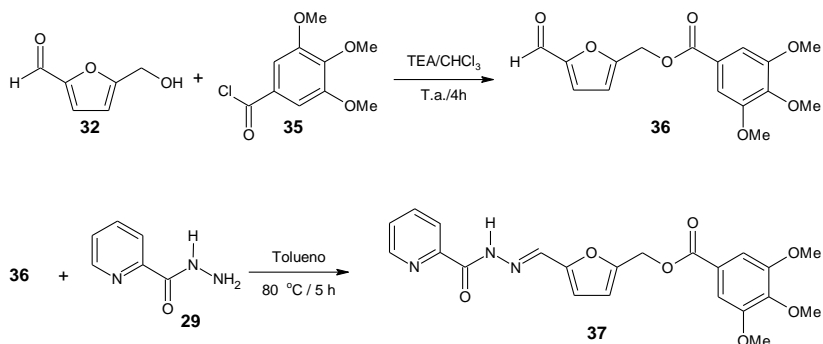
**Esquema 14** – Tentativas de reação de tosilização da *N*-acilidrazona **28** e HMF (**32**).

A proposta, então, mudou ligeiramente daquela inicial, ou seja, decidiu-se sintetizar a *N*-acilidrazona **26** com R igual a um grupamento éster. Optou-se pelo derivado éster do ácido 3,4,5-trimetoxigálico, que é uma estrutura bastante presente em produtos naturais.<sup>45</sup> A rota sintética é apresentada no Esquema 15.

O cloreto de ácido **35** foi preparado a partir da reação do respectivo ácido com cloreto de tionila<sup>46</sup> em bom rendimento 80%. Após caracterização por p.f. e RMN de <sup>1</sup>H, o éster **36** foi obtido em 64% de rendimento com uma metodologia simples<sup>47</sup>, reagindo o álcool **32** com o cloreto de ácido **35** empregando uma base para neutralizar o ácido clorídrico formado e em condições brandas. O mesmo foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H somente.

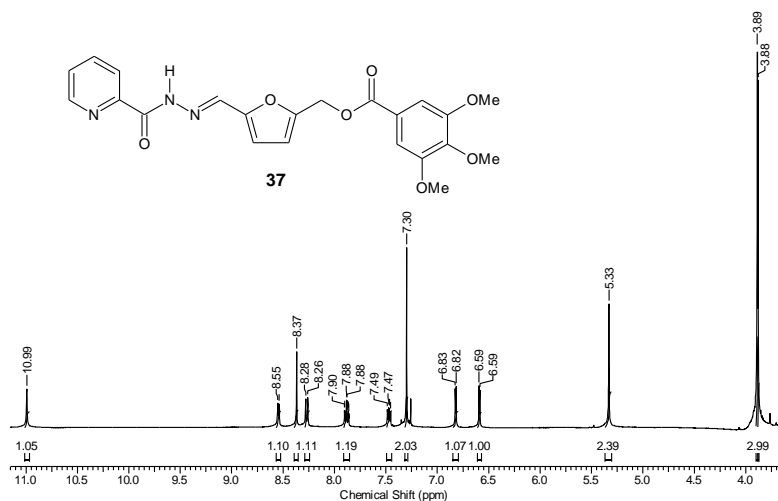
A condensação de **29** e **36** foi realizada como anteriormente. O rendimento, contudo, foi abaixo do esperado (43%). Justificou-se isto pelo material de partida **36** não estar totalmente puro, havendo, ainda, o cloreto de ácido **35** presente; todavia, ao que se acompanhou pela CCD, nenhum produto de adição nucleofílica entre a hidrazida **29** e aquele composto carbonílico foi observado. Outro motivo foi a não

precipitação do produto **37** ao fim da reação, a qual só foi possível após algumas horas em refrigerador.



**Esquema 15** - Síntese da *N*-acilidrazona-éster **37**.

A *N*-acilidrazona **37** foi devidamente caracterizada por RMN de <sup>1</sup>H (Figura 3), mostrando sinais similares a **28**, exceto por apresentar sinais em 3,88 e 3,89 ppm (simpletos) indicativo aos grupos metoxila e simpleto em 7,30 ppm referente aos dois prótons do anel aromático. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C mostrou 19 sinais esperados para a estrutura. No espectro de IV, observaram-se duas bandas características para cada uma das carbonilas em 1716 cm<sup>-1</sup> (éster) e 1670 cm<sup>-1</sup> (amida).

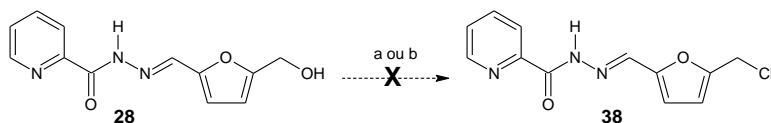


**Figura 3** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-acilidrazona **37**.

Esse tipo de rota sintética é conhecido como convergente, que tem a desvantagem de se preparar uma série de aldeídos, no caso deste trabalho, e a etapa final de condensação para a produção das *N*-acilidrazonas, o maior interesse do presente trabalho, não ser possível ou de ter baixos rendimentos, como foi o caso.

Voltando a trabalhar na rota sintética direta para *N*-acilidrazonas com aminas num dos extremos, mudou-se a estratégia de tosilção para a de cloração, pois o grupo cloro também é um bom grupo de saída para reações de substituição nucleofílica.

A hidrazona **28** foi submetida a reações de halogenação para obtenção da cloro-hidrazona **38** usando reagente de Vilsmeier<sup>48</sup> (ora com cloreto de tionila em excesso) e, de outro modo, com ácido clorídrico gasoso<sup>49</sup>, e a substituição do grupo hidroxila por cloro não teve sucesso (Esquema 16). Tanto estas reações, quanto as de tosilção exigem uma nucleofilicidade da hidroxila de **28** e, dados os insucessos, conclui-se que ela é baixa frente a estas reações.

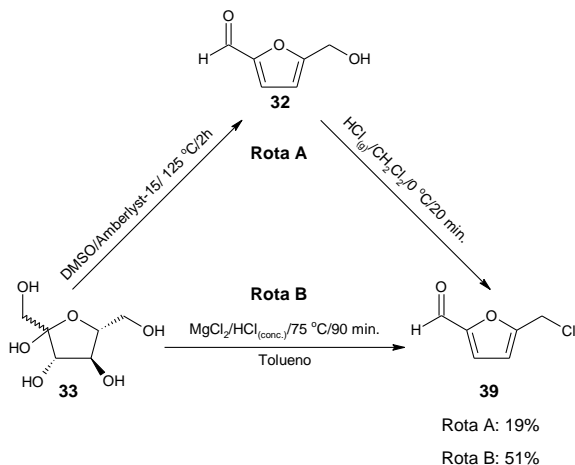


Condições: a) 1. DMF/SOCl<sub>2</sub>/28 °C 2. DMF/Piridina/5 °C; b) DMF/HCl<sub>(g)</sub>/5 °C

**Esquema 16** - Reações de cloração da *N*-acilidrazona-OH **28**.

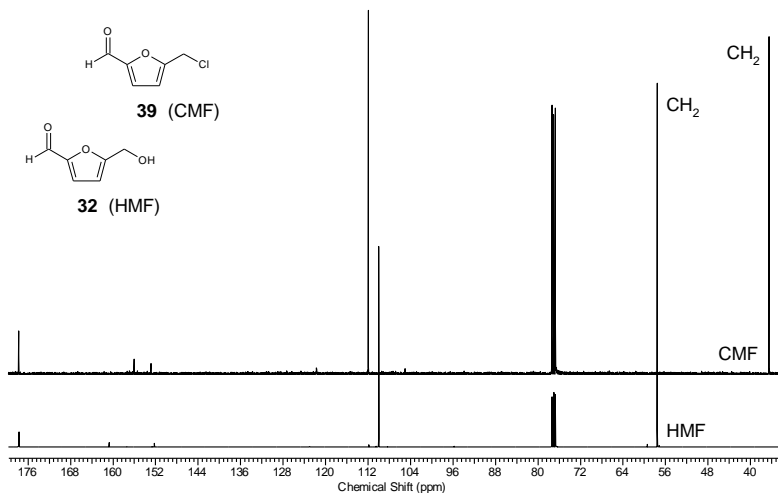
Como feito para o caso da tosilção, se a substituição não foi obtida com a *N*-acilidrazona, utilizou-se a estratégia de halogenação do HMF (**32**), resumida no Esquema 17. Submetendo-se **32** à reação com cloreto de tionila<sup>48</sup> não se obteve êxito. Todavia, com a metodologia usando ácido clorídrico gasoso,<sup>49</sup> o 5-clorometil-2-furfural (**39**), também referido como CMF, foi produzido em 37% de rendimento.

Com outro método,<sup>50</sup> porém, preparou-se o mesmo composto clorado a partir da frutose (**33**) em 51% de rendimento (contra 19% da reação global da reação com HMF). Esse modo de preparação de **39** é muito melhor porque se excluiu uma etapa (a obtenção do HMF **32**) em que se emprega um solvente de difícil tratamento (DMSO) e um material sofisticado (Amberlyst-15). Além disso, a reação de cloração de **32** usa ácido clorídrico gasoso, que exige cuidados especiais. Em contrapartida, pelo método direto, cloreto de magnésio é um reagente, assim como o ácido clorídrico concentrado, de melhor manuseio e mais econômico. E o tolueno pode ser removido facilmente em evaporador rotatório.

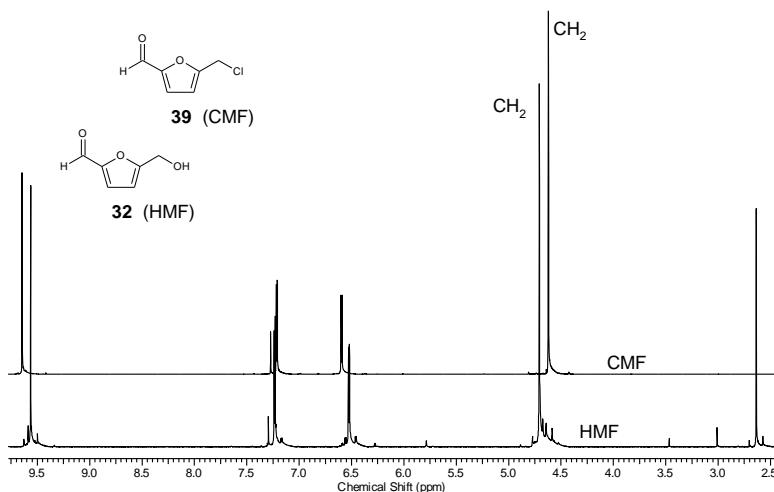


**Esquema 17** - Preparação do CMF (39).

A caracterização do CMF (39) foi conclusiva com o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 4), em que os sinais do metileno aparecem bem distintos, o que não é o caso do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 5), em que a diferença de deslocamento químico é de apenas 0,09 ppm e o sinal da hidroxila não é confiável para esta comparação.

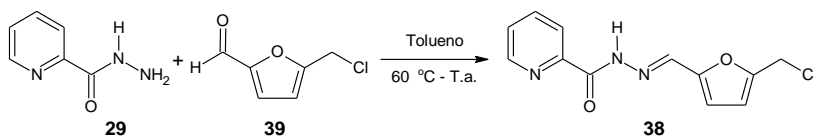


**Figura 4** - Comparação entre os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do HMF (32) e do CMF (39).



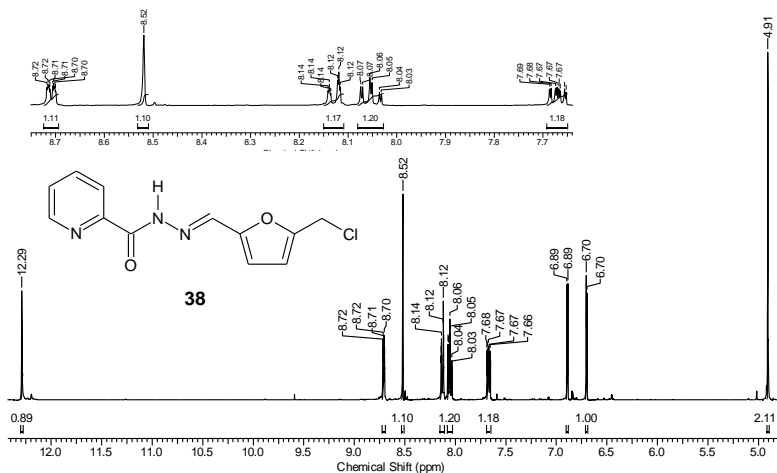
**Figura 5** - Comparação entre os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do HMF (**32**) e do CMF (**39**).

Partiu-se, então, para a condensação do CMF (**39**) com a hidrazida **29** utilizando tolueno e numa condição mais branda que 95 °C utilizados em reações anteriores, pois, a esta temperatura, o aldeído de partida se decompunha. Além disso, havia a possibilidade de duas reações sobre o CMF: adição à carbonila de aldeído e substituição no cloro. Desse modo, a melhor metodologia foi a que se iniciou a reação a 60 °C, temperatura mínima para que hidrazida **29** solubilizasse completamente e, retirando o aquecimento, só então se adicionou o CMF. O precipitado apareceu logo em 5 minutos de procedimento e a reação foi completa em 1 hora. O produto **38** é tido puro com filtração a vácuo com rendimento de 92% (Esquema 18) e nenhuma reação paralela foi observada.



**Esquema 18** - Condensação à formação da *N*-acilidrazona **38**.

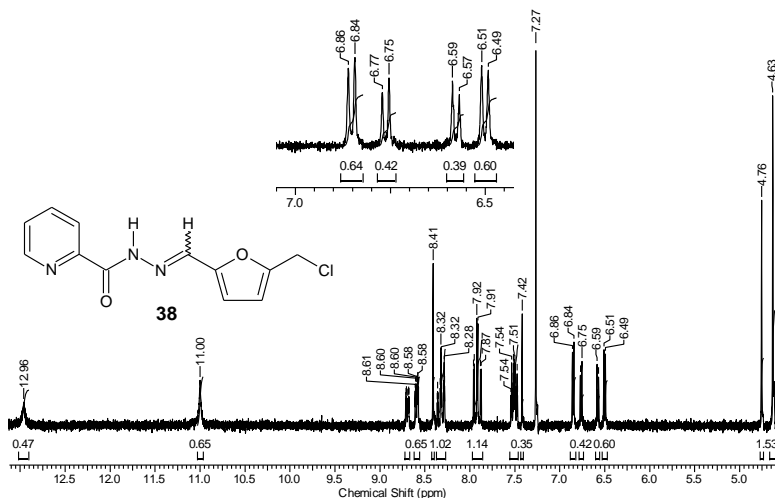
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 6) que confirma **38** foi obtido em  $\text{DMSO-}d_6$ , no qual foi completamente solúvel. Os sinais observados são muito similares ao seu análogo com grupo hidroxila, exceto pelo grupo metileno ter seu deslocamento químico mais para campo baixo (4,91 ppm contra 4,47 ppm da *N*-acilidrazona com hidroxila). O mesmo pode ser concluído para o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 6** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-acilidrazona **38**.

Entretanto, ao se testar solventes para as reações de substituição nucleofílica a serem feitas na sequência, observou-se sempre duas manchas na CCD muito próximas uma da outra, o que se fez acreditar que o produto não estava puro nos procedimentos posteriores. Ainda assim, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  não mostravam impurezas. Optou-se por analisar o composto usando  $\text{CDCl}_3$  (Figura 7), mesmo tendo baixa solubilidade neste, porém, nele é que foi observado a presença de sinais duplicados todos na proporção 60:40.

A princípio, imaginou-se que a *N*-acilidrazona que foi observada a mais no espectro seria o produto de hidrólise de **38**, pois, em  $\text{DMSO-}d_6$ , essa reação ocorria em poucas horas devido à água presente no solvente. Contudo, repetições da análise com soluções recentes e de amostras de reações diferentes sempre mostraram a mesma proporção 60:40. Concluiu-se, então, que se tratava de isômeros.



**Figura 7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos isômeros da *N*-acilidrazona **38**.

Havia duas possibilidades: isômeros conformacionais devido ao grupo amida presente na molécula e isômeros geométricos por causa do grupo imino. O primeiro caso não pode ser comprovado porque, na situação em que os sinais estão coalescidos ( $\text{DMSO}-d_6$ ), uma temperatura de análise menor é requerida e o solvente solidifica a  $18\text{ }^\circ\text{C}$ ; quando os sinais não estão sobrepostos ( $\text{CDCl}_3$ ), uma temperatura maior é necessária e o ponto de ebulição do solvente é baixo.

Decidiu-se investigar essa reação de condensação (Tabela 2).

**Tabela 2** - Resultados para reação de condensação entre **29** e **39**.

Entrada	Tempo (min.)	CMF (eq.)	Temperatura	Rend. (%) <sup>a</sup>	Proporção <sup>b</sup>
1	60	2,0	60 °C à T.a.	88	60:40
2	60	1,5	60 °C à T.a.	92	60:40
3	60	1,3	60 °C à T.a.	82	60:40
4	45	1,5	60 °C à T.a.	88	60:40
5	20	1,5	60 °C à T.a.	83	60:40
6	20	1,3	60 °C à T.a.	71	60:40
7	20	1,1	60 °C à T.a.	42	60:40
8	20	1,5	T.a.	50	60:40

a. Rendimento (%) para a 1<sup>a</sup> precipitação do produto.

b. Obtida por análise de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ .

Na Tabela 2, observa-se que a reação é concluída com 20 minutos de procedimento, porém, ao se interromper o mesmo somente após 60 minutos, permite-se que o produto precipite quase à sua totalidade, o que foi melhor, uma vez que o material da segunda precipitação apresentou coprecipitação de impurezas após 24 horas em refrigerador em todos os casos.

O número de equivalentes do aldeído é significativo para o rendimento da reação, pois o equilíbrio da mesma é mais bem deslocado ao produto com 1,5 equivalente; acima disto, não tem efeito significativo (considerou-se o menor rendimento da entrada 1 como sendo um erro experimental) e, abaixo desse valor, o rendimento diminui. Optou-se pelo aldeído ser o reagente em excesso devido sua solubilidade em tolueno à T.a., que é o solvente de lavagem do precipitado.

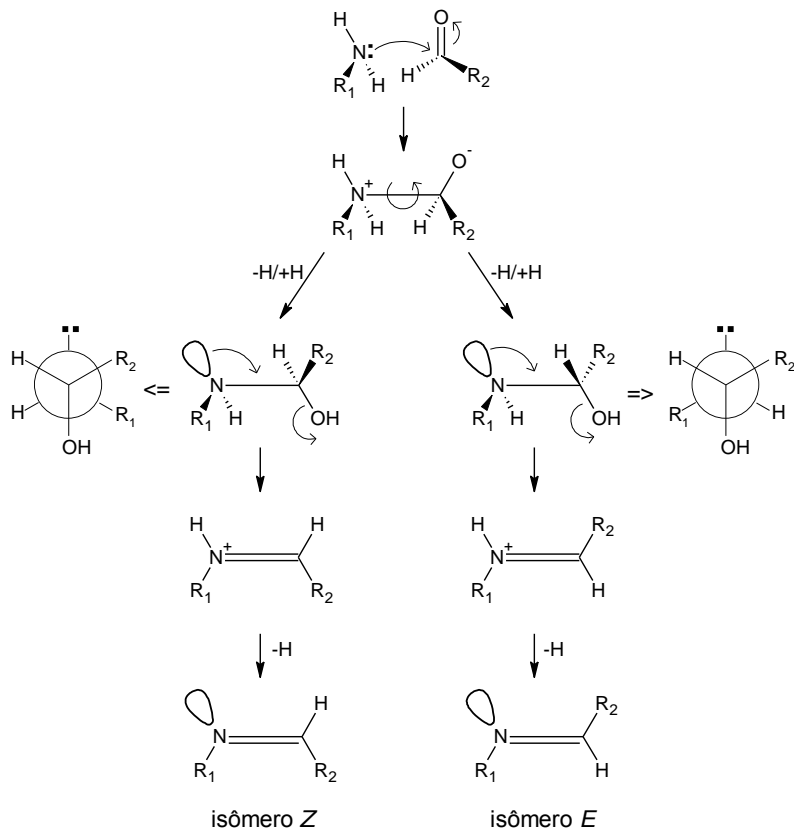
O fato de a hidrazida estar totalmente solúvel ao se iniciar a reação (a 60 °C) também se mostrou importante (vide entrada 8 da Tabela 2). Esta condição à T.a. foi repetida outras vezes e o melhor resultado foi o apresentado, pois, em alguns casos houve coprecipitação de impurezas.

A proporção dos isômeros não se alterou em nenhuma das condições, ou seja, o fator térmico, tempo e quantidade de aldeído não mudam a razão entre os rotâmeros aminóis (intermediários da reação) na formação das correspondentes hidrazonas.

Um mecanismo proposto é detalhado no Esquema 19.

Após ataque nucleofílico do grupo amino sobre a carbonila do aldeído, um intermediário aminol tetraédrico é formado. Este possui duas conformações possíveis a fim de que haja eliminação trans da molécula de água ao se formar a dupla ligação CN. O confórmero aminol mais estável é aquele com hidrogênios e grupos volumosos ( $R_1$  e  $R_2$ ) em lados opostos (menor repulsão estérea) e que leva ao produto de isômero *E*. Pela proporção apresentada no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a *N*-acilidrazona **38** (Tabela 2), calculou-se uma barreira energética de 0,24 kcal.mol<sup>-1</sup> entre estas as conformações do aminol.



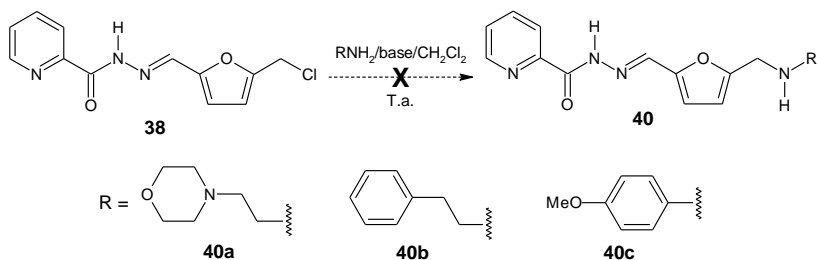


**Esquema 19** - Mecanismo de formação de hidrazonas com isomerismo *E/Z*.

As tentativas de separação dos isômeros da *N*-acilidrazona clorada **38** por coluna cromatográfica não tiveram sucesso. As proporções obtidas ao final sempre foram 80:20 ou 90:10. Este material degrada em sílica gel em pouco tempo, o que sempre dificultou o procedimento de isolamento. Mesmo assim, ficou evidente que os produtos obtidos da condensação eram isômeros geométricos porque, se fossem conformacionais, a proporção observada nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H deveria ser sempre 60:40. Uma conclusão melhor seria obtida ao se analisar os produtos de substituição, já que a cristalização do material não foi possível.

Inicialmente, realizaram-se os procedimentos de substituição nucleofílica utilizando aminas primárias, uma base e diclorometano como solvente, todas sem sucesso, como está resumido no Esquema 20.

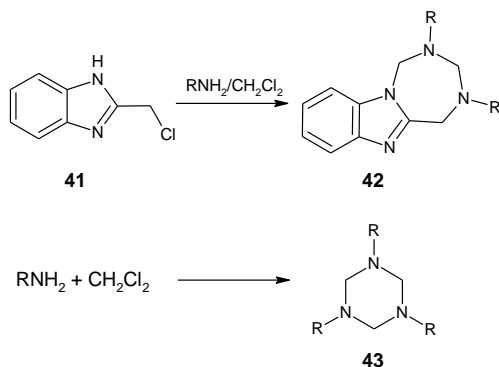
Preferiu-se à T.a. para evitar decomposição ou isomerização do material de partida.



base = TEA ou  $\text{NaHCO}_3$  ou 1 eq. da amina reagente

**Esquema 20** - Reação de substituição nucleofílica de **38** com aminas primárias.

Pesquisou-se que o diclorometano poderia atuar como reagente e inviabilizar a formação do produto desejado (Esquema 21).<sup>51</sup>

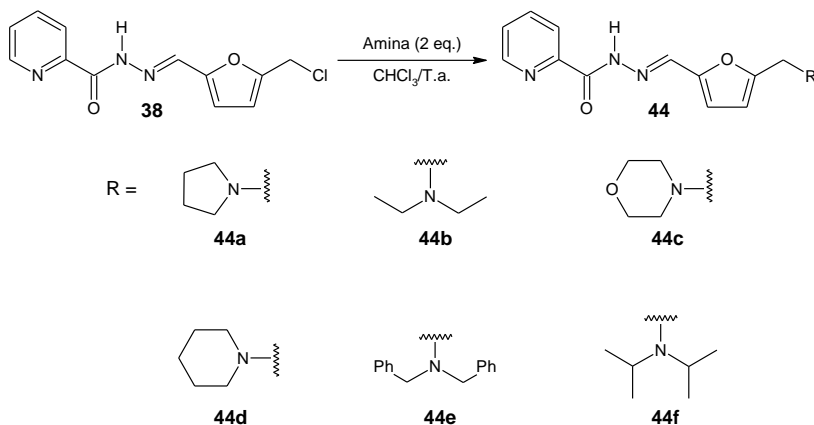


**Esquema 21** - Reação de aminas primárias com diclorometano.

Passou-se, então, a utilizar clorofórmio. Embora a *N*-acilidrazona clorada **38** não seja muito solúvel neste solvente, na presença da amina, a solução tornava-se homogênea. Ainda assim, as aminas primárias não reagiram como esperado e nenhum produto de interesse foi isolado.

Mudou-se a estratégia para reações de substituição nucleofílica sobre o cloro utilizando-se aminas secundárias. Em um pequeno teste, observou-se que a utilização de bases gera resultados ruins (como a trietilamina, que degrada o material de partida) ou não tem efeito (como o bicarbonato de sódio e DMAP). Optou-se, portanto, pelo uso de 2

equivalentes de amina secundária mais o uso de clorofórmio e temperatura ambiente para a formação dos produtos (Esquema 22). O excesso de reagente também colaborou para o deslocamento do equilíbrio da reação aos produtos.



**Esquema 22** - Reação de substituição nucleofílica de **38** com aminas secundárias.


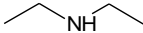
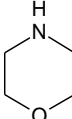
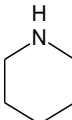
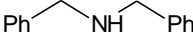
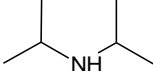
Os resultados, após purificação em coluna cromatográfica, são dados na Tabela 3.

Os tempos de reação observados nessa tabela são demonstrativos da importância do efeito estérico no mecanismo de substituição nucleofílica e concordam com o esperado como, por exemplo, a reação com dietilamina (produto **44b**) ser muito mais rápida que com diisopropilamina (produto **44f**), e as velocidades e rendimentos serem similares quando do uso de piperidina e morfolina. Os rendimentos foram todos bons para a metodologia desenvolvida.

Utilizando um material de partida com proporção de isômeros 60:40, esperava-se obter produtos na mesma razão, afinal, utilizava-se clorofórmio, um solvente pouco polar e que permite a coexistência dos isômeros, fato não observado em solventes polares (como o DMSO).<sup>20</sup> Nas reações com pirrolidina (produto **44a**), dietilamina (produto **44b**) e dibenzilamina (produto **44e**), o consumo de ambos os isômeros foi observado, mas, somente com o uso de pirrolidina tiveram-se ambos os produtos isolados. Com dietilamina, o outro isômero não reagiu como esperado e não pôde ser recuperado. Com dibenzilamina, o outro

isômero foi visualizado em meio a impurezas no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e não pode ser separado.

**Tabela 3** - Reação de substituição nucleofílica de **38** com aminas secundárias em clorofórmio à temperatura ambiente.

Produto	Amina	Tempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>	Isômero 1: isômero 2 <sup>b</sup>
<b>44a</b>		3 <sup>c</sup>	61	60:40
<b>44b</b>		9 <sup>c</sup>	77	100:0
<b>44c</b>		11 <sup>d</sup>	56	100:0
<b>44d</b>		12 <sup>d</sup>	59	100:0
<b>44e</b>		22 <sup>c</sup>	67	100:0 <sup>e</sup>
<b>44f</b>		72 <sup>d</sup>	98	100:0

a. Rendimento calculado em relação ao(s) isômero(s) de partida que reagiu(ram)

b. Proporção de isômeros isolados no material final obtido da coluna cromatográfica.

c. Ambos isômeros do material de partida foram consumidos.

d. Apenas 1 isômero do material de partida foi consumido.

e. Neste caso, observou-se o isômero 2 numa outra alíquota, porém, o mesmo tinha impurezas e a proporção não pôde ser determinada.

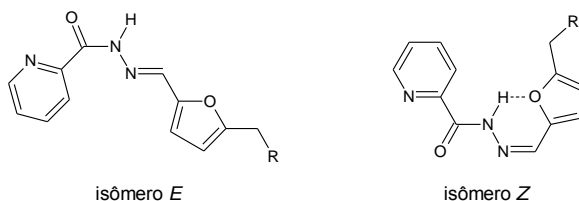
Nas reações em que obteve os produtos **44c**, **44d** e **44f**, somente um dos isômeros reagiu. Contudo, o material de partida correspondente

não foi isolado, ou por sofrer uma reação paralela, ou por ter degradado na sílica gel no momento da purificação. Ainda assim, não se observou isomerização durante a reação, pois, nessas reações, nenhum produto ultrapassou a proporção de seu respectivo isômero de partida.

Para caracterização das aminas terciárias sintetizadas, utilizou-se dados de análise de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), que foram comparáveis à hidrazona de partida **38**, bem como as demais hidrazonas descritas até aqui, com a diferença de apresentarem sinais correspondentes aos grupos metila e/ou metileno e/ou metino e/ou aromático que não se sobrepuseram aos já presentes metileno, furano, imino, amino e piridina.

#### 4.2 ISOMERISMO *E/Z* DAS *N*-ACILIDRAZONAS SINTETIZADAS

Para as hidrazonas deste trabalho, os isômeros *E/Z* esperados estão representados no Esquema 23.



**Esquema 23** - Isômeros *E/Z* de hidrazonas com anel heteroaromático.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os sinais que podem definir os isômeros são os prótons do NH e do N=CH (imínico), mas somente em solventes pouco polares, como  $\text{CDCl}_3$ , porque solventes polares cessam a ligação de hidrogênio intramolecular da estrutura, permitindo a isomerização ao isômero mais estável (*E*).<sup>20</sup> Espera-se que o sinal do NH tenha deslocamento químico a campo mais baixo no isômero *Z* que no isômero *E* (Esquema 23), pois o primeiro está próximo a dois elementos mais eletronegativos. O próton N=CH também tem seu deslocamento químico distinto porque o ambiente químico é diferente.

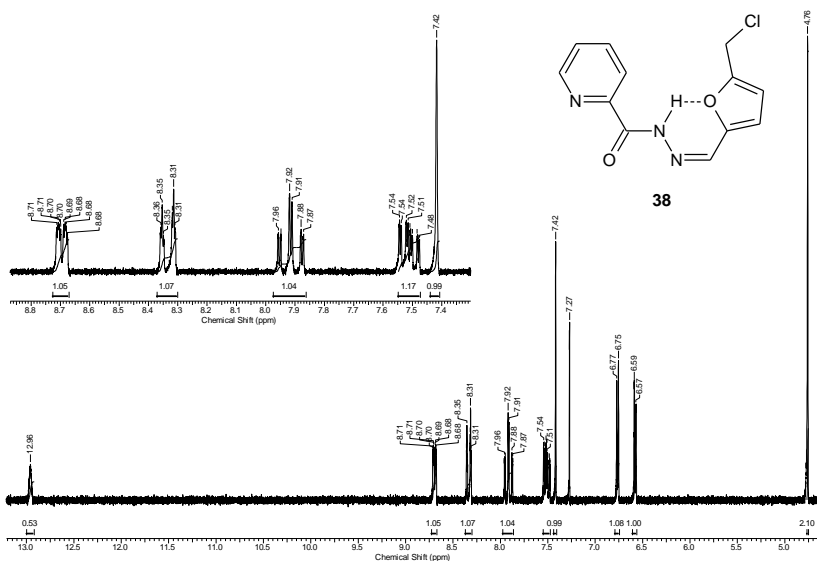
Para a determinação dos isômeros obtidos, compararam-se os resultados espectrais de RMN de  $^1\text{H}$  à informação obtida na literatura.<sup>20</sup> A Tabela 4 apresenta a compilação de dados.

Também por comparação, quando analisado o composto **38** em  $\text{DMSO}-d_6$ , a isomerização ocorreu para o isômero *E*.

**Tabela 4** – Proporção de isômeros *E/Z* das *N*-acilidrazonas sintetizadas através de seus sinais NH e N=CH no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

Composto	Isômero <i>E</i>		Isômero <i>Z</i>		Proporção <i>E:Z</i>
	$\delta$ N=CH (ppm)	$\delta$ NH (ppm)	$\delta$ N=CH (ppm)	$\delta$ NH (ppm)	
37	8,37	10,99	-	-	100:0
38	8,41	11,00	7,42	12,96	60:40
44a	8,36	10,90	7,40	12,76	60:40
44b	8,36	10,91	-	-	100:0
44c	8,38	10,94	-	-	100:0
44d	8,37	10,90	-	-	100:0
44e	8,36	10,95	-	-	100:0
44f	8,34	10,88	-	-	100:0

Na reação com feniletilamina, em que não se obteve o produto desejado **40b**, após passar o material reacional bruto em coluna cromatográfica, o único composto separado foi um dos isômeros do material de partida **38**, como pode ser observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  na Figura 8.



**Figura 8** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do isômero *Z* da *N*-acilidrazona **38**.

Desse modo, reagindo-se a *N*-acilidrazona clorada **38** com feniletilamina, tem-se a resolução cinética do referido composto. A porcentagem de material recuperado, entretanto, não é de 100%, pois algo pode se perder como consumo da reação e/ou via degradação pela sílica gel usada no processo de isolamento.

O importante foi que a técnica de elucidação dos isômeros geométricos para as *N*-acilidrazonas sintetizadas neste trabalho utilizando dados de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO}-d_6$  funcionou, o que se permite saber o real comportamento em solução dessas moléculas quando da realização dos ensaios biológicos.





## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1 INSTRUMENTAÇÕES E REAGENTES

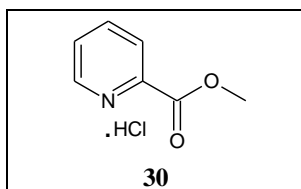
Todos os reagentes e solventes empregados nas sínteses, caracterizações e purificações foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, Merck, Acros Organics, JTBaker, Carlo Erba, Nuclear, Vetec, Synth). Metanol seco e DMSO purificado foram obtidos seguindo a literatura.<sup>52</sup> Reagentes e demais solventes foram utilizados sem prévia purificação. Os gases utilizados foram de procedência da White Martins.

As reações foram monitoradas por CCD em placas de sílica gel F<sub>254</sub> da Merck. Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel 60 (230-400 Mesh) Aldrich.

Os pontos de fusão foram determinados utilizando um aparelho digital do tipo Köfler, marca Microquímica modelo MQAPF-301, e não foram corrigidos. Os espectros de IV foram adquiridos com um espectrômetro ABB Bomen FTLA 2000-100 com registro de computador na região de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>, utilizando KBr para amostras sólidas. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz) e RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz) foram registrados com um espectrômetro Varian AS-400. Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz) foram registrados com um espectrômetro Brüker AC-200F. As amostras foram submetidas à análise de RMN utilizando solventes deuterados (CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub> ou D<sub>2</sub>O) empregando tetrametilsilano como padrão interno. Os padrões de acoplamento foram designados como: s (simpleto); d (duplete); dd (duplo duplete); ddd (duplo duplo duplete); t (triplete); dt (duplo triplete); td (triplo duplete); q (quarteto); dq (duplo quarteto); quin (quinteto); spt (septeto); m (multiplete); sl (sinal largo). As análises elementares foram realizadas em um CHNS Carlo Erba EA-1110 pela Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina.

## 5.2 PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE PICOLINATO DE METILA (30)

Uma solução de 1,23 g (10 mmol) de ácido picolínico em 30 mL (0,7 mol) de metanol seco foi purgada com ácido clorídrico gasoso a 5 °C e, depois, agitada a 80 °C por 4 horas. O excesso de ácido clorídrico foi retirado com N<sub>2(g)</sub> e o solvente evaporado para se obter um sólido cristalino após repouso à T.a..



Sólido cristalino amarelo-claro

Rendimento de 78%.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 3,92 (s, 3 H); 8,10 (ddd, *J*=8,0; 5,7; 1,3 Hz, 1 H); 8,42 (dq, *J*=8,0; 0,7 Hz, 1 H); 8,56 - 8,60 (m, 1 H); 8,72 - 8,74 (m, 1 H).

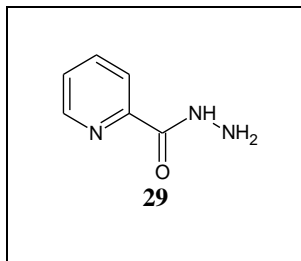
## 5.3 PREPARAÇÃO DA PICOLINA-2-HIDRAZIDA (29)

### 5.3.1 A partir do picolinato de metila (30)<sup>53</sup>

Uma solução de 1,35 g (7,8 mmol) do cloridrato de picolinato de metila e 6,2 mL (≈100 mmol) de hidrazina hidratada (50-60%) em 50 mL de metanol foi deixada agitar a 80-85 °C por 9 horas. Evaporou-se o metanol em evaporador rotatório e fez-se extração líquido-líquido usando éter dietílico (13x 15 mL). Após evaporação do solvente, o sólido resultante foi recristalizado em éter dietílico.

### 5.3.2 A partir do ácido picolínico (31)<sup>35</sup>

Uma solução bifásica de 7,4 g (60 mmol) de ácido picolínico e 38 mL (10 equivalentes) de hidrazina hidratada (50-60%) em 120 mL de xileno foi refluxada com auxílio de Dean Stark por 5 horas. Separaram-se as fases a quente. A fase aquosa foi extraída com diclorometano e tratada com carvão ativo, filtrada em Celite e o solvente evaporado em evaporador rotatório. A fase orgânica (xileno) foi evaporada à pressão reduzida. Ambas as frações sólidas foram recristalizadas em éter dietílico a quente.



Sólido cristalino branco

Rendimento de 42% (a partir do picolinato de metila)

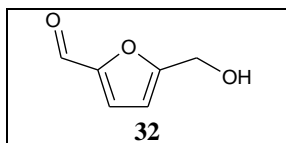
Rendimento de 63% (a partir do ácido picolínico)

p.f.: 100,0 – 100,2 °C (lit. 102 – 103 °C)<sup>53</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,10 (sl, 2 H); 7,45 (ddd, *J*=7,7; 4,7; 1,1 Hz, 1 H); 7,86 (td, *J*=7,7; 1,7 Hz, 1 H); 8,17 (dt, *J*=7,7; 1,1 Hz, 1 H); 8,56 (ddd, *J*=4,7; 1,7; 1,1 Hz, 1 H); 9,02 (sl, 1 H).

#### 5.4 PREPARAÇÃO DO 5-HIDROXIMETIL-2-FURFURAL, HMF (**32**)<sup>37</sup>

Uma suspensão de 30 mL de DMSO, 10 g (55 mmol) de frutose comercial e 0,6 g de Amberlyst-15 foi agitada a 125 °C com pressão pouco reduzida (obtida com trompa d'água) por 2 horas. A solução foi filtrada e o solvente destilado à pressão reduzida. Adicionou-se 200 mL de água e fez-se extração líquido-líquido usando acetato de etila (8x 50 mL). O produto foi purificado por filtração em sílica-gel.



Líquido laranja

Rendimento de 50%.

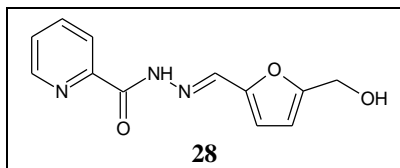
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,64 (s, 1 H); 4,71 (s, 2 H); 6,52 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H); 7,23 (d, *J*=3,5 Hz, 1 H); 9,56 (s, 1 H).

RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 177,67; 160,70; 152,23; 122,98; 109,95; 57,50.

#### 5.5 SÍNTESE DA *N*-{(1*E*)-[5-(HIDROXIMETIL)FURAN-2-IL]METILIDENO}PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDA (**28**)

Preparou-se uma solução de 1,5 g (11 mmol) de picolina-2-hidrazida em 28 mL de tolueno a 95 °C. Adicionou-se uma solução de

1,4 g (11 mmol) de 5-hidroximetil-2-furfural em 2 mL de tolueno. A mistura foi agitada por 10 min. e o produto sólido filtrado a vácuo.



Sólido amarelo-claro

Rendimento de 90%.

p.f.: 175,8 – 177,3 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3401, 3274, 3098, 3062, 2910, 2866, 1656, 1627, 1541, 1510, 1350, 781.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,47 (s, 2 H); 5,47 (sl, 1 H); 6,45 (d,  $J=3,1$  Hz, 1 H); 6,84 (d,  $J=3,1$  Hz, 1 H); 7,64 (ddd,  $J=7,6; 4,4; 1,2$  Hz, 1 H); 8,03 (td,  $J=7,6; 1,6$  Hz, 1 H); 8,12 (d,  $J=7,6$  Hz, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 8,68 (d,  $J=4,4$  Hz, 1 H); 12,19 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 56,42; 109,95; 115,39; 123,36; 127,64; 138,67; 139,37; 149,10; 149,44; 150,17; 158,60; 161,04.

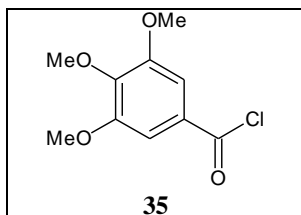
Análise elementar para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ ;

Teórico: C(58,77%) H(4,52%) N(17,13%)

Experimental: C(58,92%) H(4,54%) N(16,89%)

## 5.6 PREPARAÇÃO DO CLORETO DE 3,4,5-TRIMETOXIBENZOÍLA (35)<sup>46</sup>

Uma suspensão de 250 mg (1,2 mmol) do ácido 3,4,5-trimetoxigálico em 1 mL (13,5 mmol) de cloreto de tionila foi agitada a 85 °C por 7 horas. O produto sólido foi isolado por evaporação em evaporador rotatório.



Sólido cristalino amarelo-claro

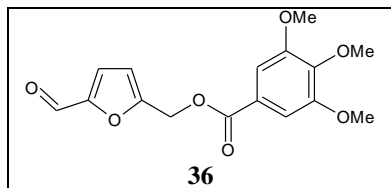
Rendimento de 80%.

p.f.: 79,5 – 79,7 °C (lit.: 79 – 80 °C)<sup>54</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,91 (s, 6 H); 3,95 (s, 3 H); 7,36 (s, 2 H).

### 5.7 PREPARAÇÃO DO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOATO DE (5-FORMILFURAN-2-IL)METILA (**36**)<sup>47</sup>

Uma solução de 219 mg (1 mmol) de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla, 87 mg (0,7 mmol) de 5-hidroximetil-2-furfural, 98  $\mu\text{L}$  (0,7 mmol) de trietilamina em 0,5 mL de clorofórmio foi agitada à T.a. por 4 horas. Adicionou-se 5 mL de água destilada gelada e se agitou. Fez-se extração líquido-líquido com clorofórmio (4x 5 mL). O produto foi purificado com coluna cromatográfica (20 cm x 1,5 cm) usando uma mistura 50:50 de hexano:acetato de etila como eluente.



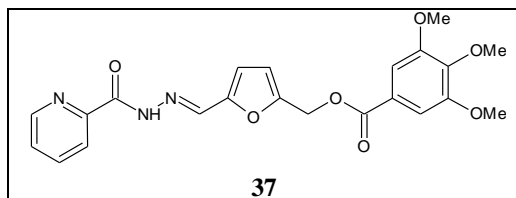
Líquido amarelo-claro

Rendimento de 64%.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,88 (s, 6 H); 3,91 (s, 3 H); 5,36 (s, 2 H); 6,67 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,22 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,29 (s, 2 H); 9,64 (s, 1 H).

### 5.8 SÍNTESE DO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOATO DE (5-((1E)-[(PIRIDIN-2-ILCARBONIL)HIDRAZONA]-METIL)FURAN-2-IL)METILA (**37**)

Preparou-se uma solução de 60 mg (0,4 mmol) de picolina-2-hidrazida em 1,5 mL de tolueno a 80 °C. Adicionou-se gota a gota uma solução de 142 mg (0,4 mmol) do aldeído **36** em 3,5 mL de tolueno. A mistura foi agitada com aquecimento por 5 horas. O produto sólido foi filtrado após 24 horas em refrigerador e lavado com hexano gelado.



Sólido cristalino branco

Rendimento de 43%.

p.f.: 152,4 – 153,6 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3234, 3078, 3052, 2991, 2939, 1716, 1670, 1591, 1539, 1502, 1417, 1338, 1329, 1222, 1127, 760, 746.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,88 (s, 3 H); 3,89 (s, 6 H); 5,33 (s, 2 H); 6,59 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 6,82 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,30 (s, 2 H); 7,47 (dd,  $J=6,8$ ; 4,9 Hz, 1 H); 7,88 (td,  $J=7,7$ ; 1,7 Hz, 1 H); 8,27 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 8,55 (d,  $J=4,9$  Hz, 1 H); 10,99 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 56,28; 58,37; 60,91; 106,97; 113,24; 114,79; 122,89; 124,58; 126,83; 137,67; 138,41; 142,34; 148,09; 148,90; 149,62; 152,00; 152,89; 160,24; 165,80.

Análise elementar para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$ ;

Teórico: C(60,13%) H(4,82%) N(9,56%)

Experimental: C(60,12%) H(4,91%) N(9,55%)

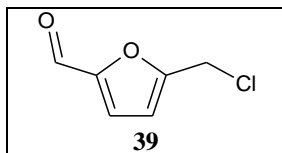
## 5.9 PREPARAÇÃO DO 5-CLOROMETIL-2-FURFURAL, CMF (39)

### 5.9.1 A partir do 5-hidroximetil-2-furfural, HMF (32)<sup>49</sup>

Uma solução de 393 mg (3,1 mmol) de 5-hidroximetil-2-furfural em 4 mL de diclorometano foi purgada com ácido clorídrico gasoso e agitada a 0 °C por 20 min.. O excesso de ácido clorídrico foi retirado com  $\text{N}_{2(\text{g})}$  e o solvente evaporado. Acrescentou-se 30 mL de hexano, agitou-se a 60 °C por 60 min., filtrou-se em carvão ativo e o produto líquido foi isolado após evaporação do solvente em evaporador rotatório.

### 5.9.2 A partir da frutose (33)<sup>50</sup>

Em 100 mL de tolueno a 75 °C, adicionou-se uma mistura de 7,21 g (40 mmol) de frutose, 8,13 g (40 mmol) de  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e 0,9 mL de água. A suspensão ficou sob agitação por 30 min.. Acrescentou-se 9,9 mL (120 mmol) de  $\text{HCl}_{(\text{conc.})}$  37% lentamente e a solução foi agitada a quente por mais 60 min. A T.a., adicionou-se 40 mL de água e uma porção de carvão ativo, mantendo essa suspensão sob agitação vigorosa por 60 min. Filtrou-se em Celite, lavou-se o líquido resultante com solução saturada de cloreto de sódio (3x 100 mL) e isolou-se o produto por evaporação do solvente em evaporador rotatório.



Líquido amarelo

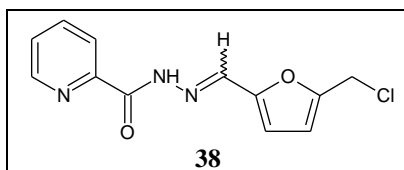
Rendimento de 37% (a partir do HMF).  
Rendimento de 51% (a partir da frutose).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,62 (s, 2 H); 6,60 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,21 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 9,65 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 36,50; 111,91; 121,68; 152,85; 156,04; 177,73.

### 5.10 SÍNTESE DA *N*-{(1*E/Z*)-[5-(CLOROMETIL)FURAN-2-IL]METILIDENO}PIRIDI-2-CARBOIDRAZIDA (**38**)

Preparou-se uma solução de 438 mg (3,2 mmol) de picolina-2-hidrazida em 15 mL de tolueno a 60 °C. Sob agitação vigorosa, cessou-se o aquecimento e, imediatamente, adicionou-se uma solução de 692 mg (4,8 mmol) de 5-clorometil-2-furfural em 5 mL de tolueno. Procedimento encerrado em 60 min. e o produto sólido filtrado a vácuo e caracterizado com proporção *E:Z* 60:40.



Sólido amarelo

Rendimento de 92% (*E:Z* 60:40)

p.f.: 144 – 146 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3293, 3108, 3062, 2978, 1677, 1625, 1535, 1500, 1343, 1152, 968, 812, 748, 686.

RMN de  $^1\text{H}$ , isômero *E* (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 4,91 (s, 2 H); 6,70 (d,  $J=3,1$  Hz, 1 H); 6,89 (d,  $J=3,1$  Hz, 1 H); 7,67 (m, 1 H); 8,03 - 8,08 (m, 1 H); 8,11 - 8,15 (m, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 8,69 - 8,72 (m, 1 H); 12,29 (s, 1 H).

RMN de  $^1\text{H}$ , isômeros *E/Z* 60:40 (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,63 (s, 1,2 H); 4,76 (s, 0,8 H); 6,50 (d,  $J=3,4$  Hz, 0,6 H); 6,58 (d,  $J=3,4$  Hz, 0,4 H); 6,76 (d,  $J=3,4$  Hz, 0,4 H); 6,85 (d,  $J=3,4$  Hz, 0,6 H); 7,42 (s, 0,4 H); 7,47 - 7,55 (m, 1 H); 7,92 (td,  $J=7,7$ , 1,7 Hz, 1 H); 8,27 - 8,37 (m, 1 H)

8,41 (s, 0,6 H); 8,59 (ddd,  $J=4,7; 1,7; 0,9$  Hz, 0,6 H); 8,70 (ddd,  $J=4,7; 1,7; 0,9$  Hz, 0,4 H); 11,00 (s, 0,6 H); 12,96 (s, 0,4 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$ , isômero *E* (50 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 37,59; 112,61; 114,79; 122,82; 127,14; 138,23; 138,38; 148,43; 149,28; 150,23; 152,23; 160,45.

RMN de  $^{13}\text{C}$ , isômeros *E/Z* 60:40 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 36,85; 37,12; 111,59; 111,90; 114,37; 116,51; 122,89; 122,96; 126,79; 131,19; 137,52; 137,68; 138,55; 148,10; 148,41; 149,02; 149,27; 149,98; 152,32; 152,55; 160,26; 161,12.

Análise elementar para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$

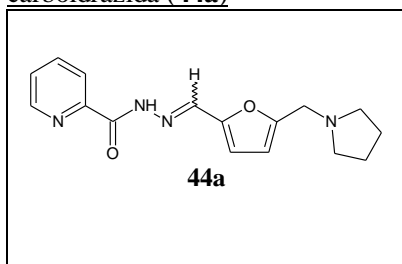
Teórico: C(53,73%) H(3,92%) N(15,67%)

Experimental: C(53,92%) H(4,30%) N(15,50%)

### 5.11 SÍNTESE DE AMINAS TERCIÁRIAS DERIVADAS DA *N*-{(1*E/Z*)-[5-(CLOROMETIL)FURAN-2-IL]METILIDENO}PIRIDINA-2-CARBOIDRAZIDA (**38**)

Adicionou-se 1,05 mmol de amina secundária a uma suspensão de 131,9 mg (0,5 mmol) da respectiva *N*-acilidrazona clorada (isômeros *E:Z* 60:40) em 7,5 mL de clorofórmio, agitando à T.a. A reação foi acompanhada por CCD ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etila) e conduzida até o consumo do material de partida, principalmente o isômero *E*. Ao fim, adicionaram-se 12,5 mL de clorofórmio e lavou-se a solução com água (5x 20 mL), evaporou-se o solvente da fase orgânica e o resíduo foi cromatografado em coluna (empacotou-se com clorofórmio, adicionou-se a amostra em clorofórmio, eluiu-se com eluente adequado).

#### *N*-{(1*E/Z*)-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44a**)



Tempo de reação: 3 horas.

Sólido branco  
(recristalizado em  $\text{CCl}_4$ /Hexano)

Rendimento de 61% (*E:Z* 60:40)

p.f.: 85,6 – 87,1 °C



IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3197, 3075, 3055, 2962, 2911, 2826, 2802, 1669, 1621, 1568, 1548, 1507, 1347, 1031, 745.

RMN de  $^1\text{H}$ , isômeros *E/Z* 60:40 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,77 - 1,84 (m, 4 H); 2,56 - 2,62 (m, 2,4 H); 2,69 (s, 1,6 H); 3,71 (s, 1,2 H); 3,88 (s, 0,8 H); 6,34 (d,  $J=3,5$  Hz, 0,6 H); 6,44 (d,  $J=3,5$  Hz, 0,4 H); 6,79 (d,  $J=3,5$  Hz, 0,4 H); 6,87 (d,  $J=3,5$  Hz, 0,6 H); 7,40 (s, 0,4 H); 7,49 (td,  $J=7,8$ ; 4,7 Hz, 1 H); 7,87 - 7,95 (m, 1 H); 8,29 (d,  $J=7,8$  Hz, 0,6 H); 8,33 - 8,37 (m, 1 H); 8,58 (d,  $J=3,9$  Hz, 0,6 H); 8,62 (d,  $J=4,7$  Hz, 0,4 H); 10,90 (s, 0,6 H); 12,76 (s, 0,4 H).

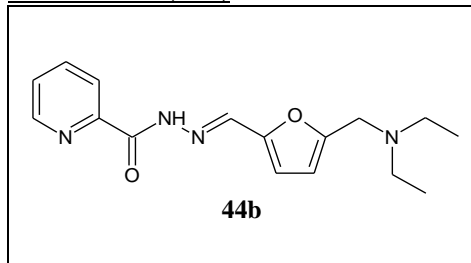
RMN de  $^{13}\text{C}$ , isômeros *E/Z* 60:40 (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 22,50; 22,59; 50,85; 51,20; 52,92; 52,99; 109,18; 109,25; 113,25; 116,08; 121,80; 122,13; 124,49; 125,66; 131,05; 136,51; 136,60; 138,13; 146,60; 147,05; 147,10; 147,51; 148,11; 148,42; 155,10; 155,17; 159,05; 160,06.

Análise elementar para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$

Teórico: C(63,17%) H(6,14%) N(18,42%)

Experimental: C(63,32%) H(6,55%) N(17,94%)

*N*-[(1*E*)-{5-[(dietilamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44b**)



Tempo de reação: 9 horas.

Sólido amarelo

Rendimento de 77%.  
(referente ao mat. partida *E*)

p.f.: 101 - 102 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3238, 3069, 3052, 2976, 2968, 2932, 2926, 2875, 2819, 1668, 1590, 1530, 1497, 1348, 1151, 996, 790, 742.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,08 (t,  $J=7,3$  Hz, 6 H); 2,57 (q,  $J=7,3$  Hz, 4 H); 3,72 (s, 2 H); 6,32 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 6,88 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,46 - 7,51 (m, 1 H); 7,90 (td,  $J=7,7$ ; 1,7 Hz, 1 H); 8,29 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 8,58 (d,  $J=3,1$  Hz, 1 H); 10,91 (s, 1 H).

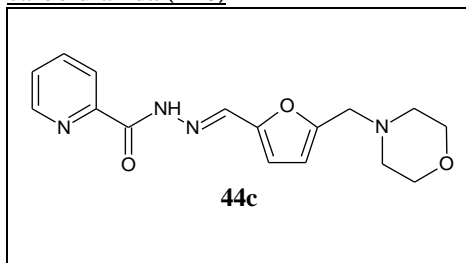
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 11,98; 47,05; 49,37; 110,69; 114,23; 122,80; 126,67; 137,61; 139,21; 148,06; 148,53; 149,12; 156,18; 160,05.

Análise elementar para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ;

Teórico: C(63,98%) H(6,71%) N(18,65%)

Experimental: C(63,56%) H(7,13%) N(18,28%)

*N*-{(*E*)-[5-(morfolin-4-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44c**)



Tempo de reação: 11 horas

Sólido amarelo

Rendimento de 56%.  
(referente ao mat. partida *E*)

p.f.: 177,0 – 177,4 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3196, 3078, 2954, 2910, 2856, 2824, 1674, 1667, 1619, 1548, 1506, 1288, 1114, 998, 948, 861, 795.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,50 - 2,54 (m, 4 H); 3,60 (s, 2 H); 3,72 - 3,75 (m, 4 H); 6,36 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 6,85 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,49 (dd,  $J=7,7$ ; 4,7 Hz, 1 H); 7,87 - 7,93 (m, 1 H); 8,29 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H); 8,38 (s, 1 H); 8,58 (d,  $J=4,7$  Hz, 1 H); 10,94 (s, 1 H).

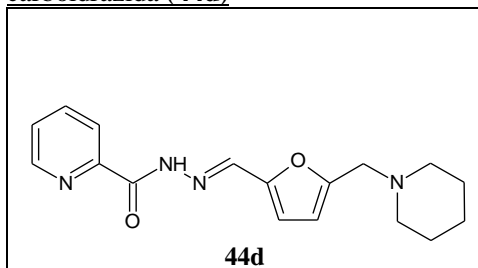
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 53,30; 55,27; 66,83; 111,31; 114,36; 122,83; 126,73; 137,64; 138,91; 148,07; 148,94; 149,04; 154,40; 160,12.

Análise elementar para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ ;

Teórico: C(61,13%) H(5,77%) N(17,82%)

Experimental: C(61,56%) H(6,11%) N(17,39%)

*N*-[(1*E*)-[5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44d**)



Tempo de reação: 12 horas.

Sólido amarelo

Rendimento de 59%.  
(referente ao mat. partida *E*)

p.f.: 159,1 – 159,8 °C

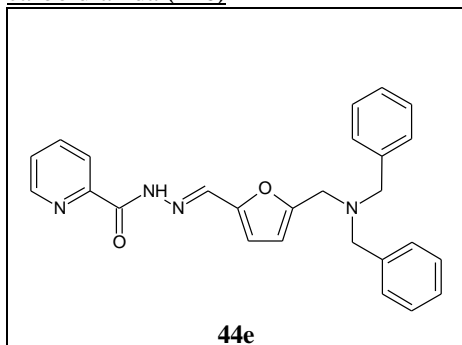
IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3209, 3055, 2937, 2924, 2914, 2847, 2811, 2751, 1673, 1664, 1589, 1570, 1537, 1504, 1348, 1283, 1239, 1156, 989, 744.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,38 - 1,46 (m, 2 H); 1,60 (quin,  $J=5,5$  Hz, 4 H); 2,45 (s, 4 H); 3,58 (s, 2 H); 6,33 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 6,87 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,46 - 7,51 (m, 1 H); 7,90 (td,  $J=7,8$ ; 1,5 Hz, 1 H); 8,29 (d,  $J=7,8$  Hz, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 8,58 (d,  $J=3,9$  Hz, 1 H); 10,90 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 24,06; 25,86; 54,25; 55,66; 110,99; 114,31; 122,81; 126,67; 137,61; 139,19; 148,06; 148,63; 149,11; 155,46; 160,07.

Análise elementar para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$   
Teórico: C(64,16%) H(6,50%) N(17,61%)  
Experimental: C(64,21%) H(6,94%) N(17,37%)

*N*-[(1*E*)-{5-[(dibenzilamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44e**)



Tempo de reação: 22 horas

Sólido cristalino branco  
(recristalizado em tolueno)

Rendimento de 67%  
(referente ao mat. partida *E*)

p.f.: 127,6 – 128,1 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3291, 3060, 3023, 2936, 2832, 2810, 2804, 2785, 1676, 1626, 1536, 1507, 1492, 1436, 1151, 998, 970, 795, 757, 746, 706, 702, 623, 617.

RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,64 (s, 4 H); 3,68 (s, 2 H); 6,34 (d,  $J=3,3$  Hz, 1 H); 6,86 (d,  $J=3,3$  Hz, 1 H); 7,19 - 7,48 (m, 11 H); 7,86 (td,  $J=7,7$ ; 1,7 Hz, 1 H); 8,28 (dt,  $J=7,7$ ; 1,1 Hz, 1 H); 8,36 (s, 1 H); 8,55 (ddd,  $J=4,7$ ; 1,7; 1,1 Hz, 1 H); 10,95 (s, 1 H).

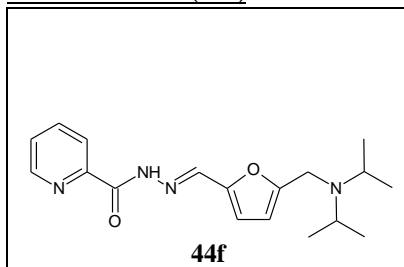
RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 160,12; 156,25; 149,22; 148,63; 148,06; 139,22; 139,13; 137,59; 128,79; 128,28; 127,00; 126,64; 122,79; 114,41; 110,76; 57,83; 49,59.

Análise elementar para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ ;

Teórico: C(73,56%) H(5,70%) N(13,20%)

Experimental: C(73,31%) H(6,00%) N(13,03%)

*N*-[*(1E)*-(5-[[bis(1-metiletil)amino]metil]furan-2-il)metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44f**)



Tempo de reação: 72 horas.

Sólido amarelo

Rendimento de 98%.  
(referente ao mat. partida *E*)

p.f.: 135,5 – 138,1 °C

IV (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3287, 3059, 2968, 2929, 2869, 1674, 1623, 1590, 1535, 1504, 1463, 1346, 1151, 975, 801, 621.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,03 (d,  $J=6,6$  Hz, 12 H); 3,08 (spt,  $J=6,6$  Hz, 2 H); 3,70 (s, 2 H); 6,33 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 6,81 (d,  $J=3,5$  Hz, 1 H); 7,45 - 7,50 (m, 1 H); 7,89 (td,  $J=7,7$ ; 1,7 Hz, 1 H); 8,29 (d,  $J=7,7$  Hz, 1 H); 8,34 (s, 1 H); 8,57 (d,  $J=4,7$  Hz, 1 H); 10,88 (s, 1 H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 20,70; 42,85; 48,98; 108,85; 115,85; 122,76; 126,60; 137,58; 139,21; 144,56; 148,03; 149,20; 159,99.

Análise elementar para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$

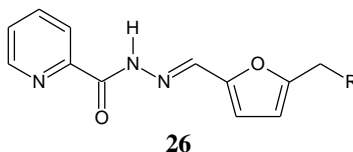
Teórico: C(64,67%) H(7,39%) N(16,77%)

Experimental: C(64,94%) H(7,74%) N(16,74%)



## 6 CONCLUSÕES

Uma série de *N*-{[(5-substituído)-furan-2-il]-metileno}-piridina-2-carboidrazidas (**26**) foram sintetizadas, todas em bom rendimento, e foram caracterizadas por técnicas espectrométricas de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , e análise elementar.



Inicialmente, preparou-se a hidrazida **29** a partir do ácido picolínico em duas etapas (via éster) e diretamente (via térmica), e esta última foi mais eficiente (63% contra 33% de rendimento). O HMF (**32**) foi preparado da frutose, assim como o CMF (**39**) e ambos reagiram com a hidrazida para formar a *N*-acilidrazona correspondente, com rendimentos acima de 90% devido ao uso de tolueno como solvente, que leva os dois produtos a precipitarem durante a reação.

A estrutura **26** foi funcionalizada na posição 5 do anel de furano com um éster (3,4,5-trimetoxibenzoato-, sintetizado a partir do HMF) e com aminas terciárias via substituição nucleofílica do grupo cloro da *N*-acilidrazona correspondente, como a pirrolidina, dietilamina, morfolina, piperidina, dibenzilamina e diisopropilamina. Os rendimentos foram de 43% ao éster, e entre 56 e 98% para as *N*-acilidrazonas aminossustituídas.

A *N*-acilidrazona clorada **38** apresentou isômeros *E/Z* na proporção 60:40, observados e quantificados via RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$ , pois, em  $\text{DMSO}-d_6$ , um solvente polar, a isomerização ocorre para a estrutura mais estável (*E*). A partir dela, sintetizaram-se as aminas, porém, somente o composto pirrolidínico apresentou os mesmos isômeros e na mesma proporção. Os demais, inclusive os derivados hidróxi- e éster, foram obtidos apenas como o isômero *E*. Concluiu-se que o isômero *Z* de **38** reage muito lentamente ou degrada-se no meio reacional, ou durante a purificação em coluna cromatográfica. A separação dos isômeros não foi possível, entretanto, isolou-se o isômero *Z* do composto **38** via reação com feniletilamina.

Obtidas e caracterizadas as *N*-acilidrazonas, estas já podem ser submetidas à avaliação leishmanicida e tripanocida.





## REFERÊNCIAS

1. TROPICAL DISEASE RESEARCH. **Drug development and evaluation for helminths and other neglected tropical diseases: business plan 2008-2013.** 2007. 29 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/about-tdr/business-plans/bl6-business-plan-2008-2013>>. Acesso em: 17 janeiro de 2012.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **First WHO report on neglected tropical diseases: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases, update 2011.** Disponível em: <[http://www.who.int/neglected\\_diseases/2010report/2011\\_update\\_report/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/2010report/2011_update_report/en/)>. Acesso em: 28 dezembro de 2011.
3. CHUNG, Man Chin; FERREIRA, Elizabeth Igne; SANTOS, Jean Leandro; GIAROLLA, Jeanine; RANDO, Daniela Goncales; ALMEIDA, Adelia Emilia; BOSQUESI, Priscila Longhin; MENEGON, Renato Farina; BLAU, Lorena. Prodrugs for the treatment of neglected diseases, **Molecules** . v. 13, p. 616-677. 2008.
4. DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **DNDi's annual report 2010.** Disponível em: <<http://www.dndi.org/index.php/annual-report.html>>. Acesso em: 28 dezembro de 2011.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. **Glossário de doenças: doenças de A a Z.** Disponível em: <[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/texto/3252/415/glossario-de-doencas\\_-\\_doencas-de-a-a-z.html](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/texto/3252/415/glossario-de-doencas_-_doencas-de-a-a-z.html)>. Acesso em: 28 dezembro de 2011.
6. TROPICAL DISEASE RESEARCH **Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues.** Geneva. 2010. 220 p.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Cadernos de Atenção Básica.** n. 22. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 224 p.

8. STEINDEL, Mario; PACHECO, Leticia Kramer; SCHOLL, Daniele; SOARES, Marcos; MORAES, Milene hoehr de; EGER, Iriane; KOSMANN, Cecilia; SINCERO, Thais Cristine Marques; STOCO, Patricia Hermes; MURTA, Silvane Maria Fonseca; CARVALHO-PINTO, Carlos Jose de; GRISARD, Edmundo Carlos. Characterization of *Trypanosoma cruzi* isolated from humans, vectors and animal reservoirs following an outbreak of acute human Chagas disease in Santa Catarina State, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 60, p. 25-32. 2008.

9. TROPICAL DISEASE RESEARCH. **A human rights-based approach to neglected tropical diseases**. 2009. 4 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/tdr-research-publications/human-rights>>. Acesso em: 17 janeiro de 2012.

10. DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **Panorama**. Disponível em: <<http://www.dndi.org.br/pt/doencas-negligenciadas/panorama.html>>. Acesso em: 28 dezembro de 2011.

11. MARCH, Jerry. **Advanced organic chemistry**: reactions, mechanisms and structure. 4. ed. New York: John Wiley & Sons, 1992. 1495 p.

12. SUGIURA, Masaharu; KOBAYASHI, Shu. *N*-Acyhydrazones as versatile electrophiles for the synthesis of nitrogen-containing compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 5176-5186. 2005.

13. CAREY, Francis A; SUNDBERG, Richard J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. Norwell: Springer Science Business Media, LLC, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-44899-2>>. Acesso em: 06 janeiro de 2012.

14. BELSKAYA, Nataliya P.; DEHAEN, Wim; BAKULEV, Vasilii A. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. **Arkivoc**, p. 275-332. 2010.

15. KOTALI, Antigoni; LAFAZANIS, Ioannis S. Reactions of *N*-acylhydrazones with thionyl chloride. **Arkivoc**, p. 91-94. 2003.

16. CLAYDEN, Jonathan. **Organic chemistry**. Oxford: Oxford University Press, 2001. 1512 p.
17. JOB, Andreas; JANECK, Carsten F.; BETTRAY, Wolfgang; PETERS, Rene; ENDERS, Dieter. The SAMP/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, p. 2253-2329. 2002.
18. FRIESTAD, Gregory K. Chiral N-acylhydrazones: Versatile imino acceptors for asymmetric amine synthesis. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 3157-3172. 2005.
19. DUGAVE, Christophe; DEMANGE, Luc. Cis-trans isomerization of organic molecules and biomolecules: implications and applications. **Chemical Reviews**, v. 103, p. 2475-2532. 2003.
20. PALLA, Gerardo; PREDIERI, Giovanni; DOMIANO, Paolo; VIGNALI, Carlo; TURNER, Walter. Conformational behavior and *E/Z* isomerization of *N*-acyl- and *N*-aroylhydrazones. **Tetrahedron**, v. 42, p. 3649-3654. 1986.
21. CHAUR, Manuel N.; COLLADO, Daniel; LEHN, Jean-Marie. Configurational and constitutional information storage: multiple dynamics in systems based on pyridyl and acyl hydrazones. **Chemistry-A European Journal**, v. 17, p. 248-258. 2011.
22. LIMA, Patricia C.; LIMA, Lidia M.; SILVA, Kelli Cristine M. da; LEDA, Paulo Henrique O.; MIRANDA, Ana Luisa P. de; FRAGA, Carlos A. M.; BARREIRO, Eliezer J. Synthesis and analgesic activity of novel *N*-acylarylhydrazones and isomers, derived from natural saffrole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 187-203. 2000.
23. ROLLAS, Sevim; KUCUKGUZEL, S. Guniz. Biological activities of hydrazone derivatives. **Molecules**, v. 12, p. 1910-1939. 2007.
24. KHLEBNIKOV, Andrei I.; SCHEPETKIN, Igor A.; KIRPOTINA, Liliya N.; QUINN, Mark T. Computational structure-activity relationship analysis of non-peptide inducers of macrophage tumor necrosis factor- $\alpha$  production. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 9302-9312. 2008.

25. SILVA, Yolanda Karla Cupertino da; AUGUSTO, Cristina Villarinho; BARBOSA, Maria Leticia de Castro; MELO, Gabriela Muniz de Albuquerque; QUEIROZ, Aline Cavalcanti de; DIAS, Thays de Lima Matos Freire; BISPO, Walfrido, Jr.; BARREIRO, Eliezer J.; LIMA, Lidia Moreira; ALEXANDRE-MOREIRA, Magna Suzana. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine *N*-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 5007-5015. 2010.

26. PAVAN, Fernando R.; MAIA, Pedro I. da S.; LEITE, Sergio R. A.; DEFLON, Victor M.; BATISTA, Alzir A.; SATO, Daisy N.; FRANZBLAU, Scott G.; LEITE, Clarice Q. F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: anti-mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 1898-1905. 2010.

27. MAGUENE, Gabin Mwande; JAKHLAL, Jouda; LADYMAN, Melissa; VALLIN, Aurelie; RALAMBOMANANA, Dimby Andrianina; BOUSQUET, Till; MAUGEIN, Jeanne; LEBIBI, Jacques; PELINSKI, Lydie. Synthesis and antimycobacterial activity of a series of ferrocenyl derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, p. 31-38. 2011.

28. RANDO, Daniela G.; AVERY, Mitchell A.; TEKWANI, Babu L.; KHAN, Shabana I.; FERREIRA, Elizabeth I. Antileishmanial activity screening of 5-nitro-2-heterocyclic benzylidene hydrazides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 6724-6731. 2008.

29. ROMEIRO, Nelilma C.; AGUIRRE, Gabriela; HERNANDEZ, Paola; GONZALEZ, Mercedes; CERECETTO, Hugo; ALDANA, Ignacio; PEREZ-SILANES, Silvia; MONGE, Antonio; BARREIRO, Eliezer J.; LIMA, Lidia M. Synthesis, trypanocidal activity and docking studies of novel quinoxaline-*N*-acylhydrazones, designed as cruzain inhibitors candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 641-652. 2009.

30. BETTIOL, Esther; SAMANOVIC, Marie; MURKIN, Andrew S.; RAPER, Jayne; BUCKNER, Frederick; RODRIGUEZ, Ana. Identification of three classes of heteroaromatic compounds with

activity against intracellular *Trypanosoma cruzi* by chemical library screening. **Neglected Tropical Diseases**, v. 3. 2009.

31. CROFT, Simon L.; SEIFERT, Karin; YARDLEY, Vanessa. Current scenario of drug development for leishmaniasis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 123, p. 399-410. 2006.

32. TROPICAL DISEASE RESEARCH. **Lead discovery for drugs: business plan 2008-2013**. 2007. 29 p. Disponível em: <<http://apps.who.int/tdr/svc/publications/about-tdr/business-plans/bl3-business-plan>>. Acesso em: 17 janeiro de 2012.

33. CLINTON, R. O.; LASKOWSKI, S. C. Preparation of methyl esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, p. 3135-3136. 1948.

34. LICANDRO, Emanuela; PERDICCHIA, Dario. *N*-Acyhydrazines: Future perspectives offered by new syntheses and chemistry. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 665-675. 2004.

35. DRAPAK, I. V.; ZIMENKOVSKY, B. S.; LESYK, R. B.; ATAMANYUK, D. V.; TCHULOVSKA, U. B.; NEKTEGAJEV, I. O. Purposeful synthesis, antimycobacterial activities and acute toxicity of new derivatives of isonicotinic and picolinic acids. **Farmatsevtichnii Zhurnal** (Kiev, Ukraine), p. 57-62. 2008.

36. SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B. **Organic chemistry**. 9. ed. New York: J. Wiley, 2008.

37. SHIMIZU, Ken-Ichi.; UOZUMI, Rie.; SATSUMA, Atsushi. Enhanced production of hydroxymethylfurfural from fructose with solid acid catalysts by simple water removal methods. **Catalysis Communications**, v. 10, p. 1849-1853. 2009.

38. AMARASEKARA, Ananda S.; WILLIAMS, LaToya D.; EBEBE, Chidinma C. Mechanism of the dehydration of D-fructose to 5-hydroxymethylfurfural in dimethyl sulfoxide at 150°C: an NMR study. **Carbohydrate Research**, v. 343, p. 3021-3024. 2008.

39. ASANO, Keisuke; MATSUBARA, Seiji. Amphiphilic organocatalyst for schotten-baumann-type tosylation of alcohols under

organic solvent free condition. **Organic Letters**, v. 11, p. 1757-1759. 2009.

40. GICHINGA, Moses G.; STRIEGLER, Susanne. Regioselective alkylation of hydroxysalicylaldehydes. **Tetrahedron**, v. 65, p. 4917-4922. 2009.

41. JIANG, Xiangrui; LI, Jianfeng; ZHANG, Rongxia; ZHU, Yi; SHEN, Jingshan. An improved preparation process for gemcitabine. **Organic Process Research & Development**, v. 12, p. 888-891. 2008.

42. KAZEMI, Foad; MASSAH, Ahmad R.; JAVAHERIAN, Mohammad. Chemoselective and scalable preparation of alkyl tosylates under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 63, p. 5083-5087. 2007.

43. ACKROYD, Nathan C.; KATZENELLENBOGEN, John A. Pyridyl-Cyclopentadiene  $\text{Re}(\text{CO})_2^+$  complexes as a compact core system for SPECT ligand development. **Organometallics**, v. 29, p. 3669-3671. 2010.

44. CHENG, Kejun; KIM, In Jong; LEE, Mei-Jing; ADAH, Steven A.; RAYMOND, Tyler J.; BILSKY, Edward J.; ACETO, Mario D.; MAY, Everette L.; HARRIS, LOUIS S.; Coop, ANDREW; Dersch, CHRISTINA M.; ROTHMAN, Richard B.; JACOBSON, Arthur E.; RICE, Kenner C. Opioid ligands with mixed properties from substituted enantiomeric N-phenethyl-5-phenylmorphans synthesis of a  $\mu$ -agonist  $\delta$ -antagonist and  $\delta$ -inverse agonists. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 5, p. 1177-1190. 2007.

45. HABTEMARIAM, Solomon. Methyl-3-o-methyl gallate and gallic acid from the leaves of peltiphyllum peltatum: isolation and comparative antioxidant, prooxidant, and cytotoxic effects in neuronal cells. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, p. 1412-1418. 2011.

46. LI, Xun; WANG, Yazhou; Wu, Jifeng; LI, Yonggang; WANG, Qiang; XU, Wenfang. Novel aminopeptidase N inhibitors derived from antineoplaston AS2-5 (Part II). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 3061-3071. 2009.

47. RIVERO-CRUZ, Blanca; RIVERO-CRUZ, Isabel; RODRIGUEZ-SOTRES, Rogelio; MATA, Rachel. Effect of natural and synthetic

benzyl benzoates on calmodulin. **Phytochemistry**, v. 68, p. 1147-1155. 2007.

48. WUTS, P. G. M.; CABAJ, J. E.; MAISTO, K. D. An effective method for the preparation of 21-chloro steroids using the Vilsmeier reagent. **Synthetic Communications**, v. 13, p. 2199-2211. 1993.

49. SANDA, Komla; RIGAL, Luc; GASET, Antoine. Synthesis of 5-(bromomethyl)- and of 5-(chloromethyl)-2-furancarboxaldehyde. **Carbohydrate Research**, v. 187, 15-23. 1989.

50. HAMADA, Kazuhiko; YOSHIHARA, Hiroshi; SUZUKAMO, Gohfu. An improved method for the conversion of saccharides into furfural derivatives. **Chemistry Letters**, p. 617-618. 1982.

51. KAUPP, Gerd; SAILER, Klaus. Imidazo[1,2-e][1,3,5]triazepines: the first examples of a new heterocyclic system. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 29, p. 933-935. 1990.

52. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3. ed. Oxford: Pergamon, 1988. 391 p.

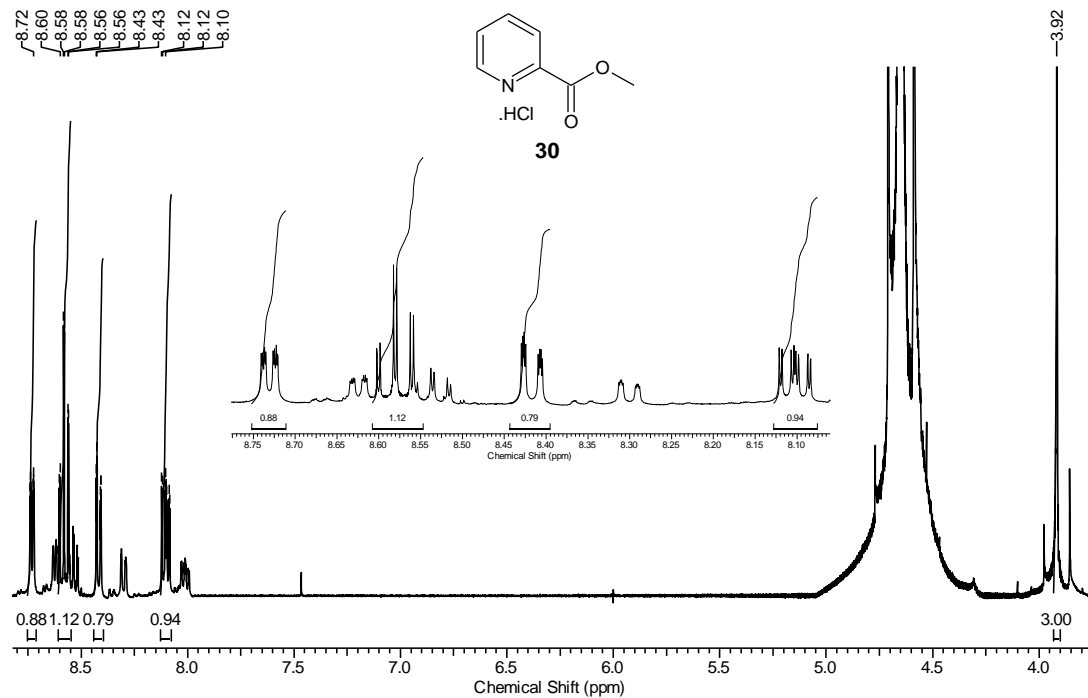
53. ZHAO, Xin; WANG, Xiao-Zhong; JIANG, Xi-Kui; CHEN, Ying-Qi; LI, Zhan-Ting; CHEN, Guang-Ju. Hydrazide - based quadruply hydrogen - bonded heterodimers structure, assembling selectivity, and supramolecular substitution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, p. 15128-15139. 2003.

54. GENSLER, Walter J.; SAMOUR, Carlos M.; WANG, Shih Yi; JOHNSON, Francis. Compounds related to podophyllotoxin. X. Synthesis of picropodophyllin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, p. 1714-1727. 1960.

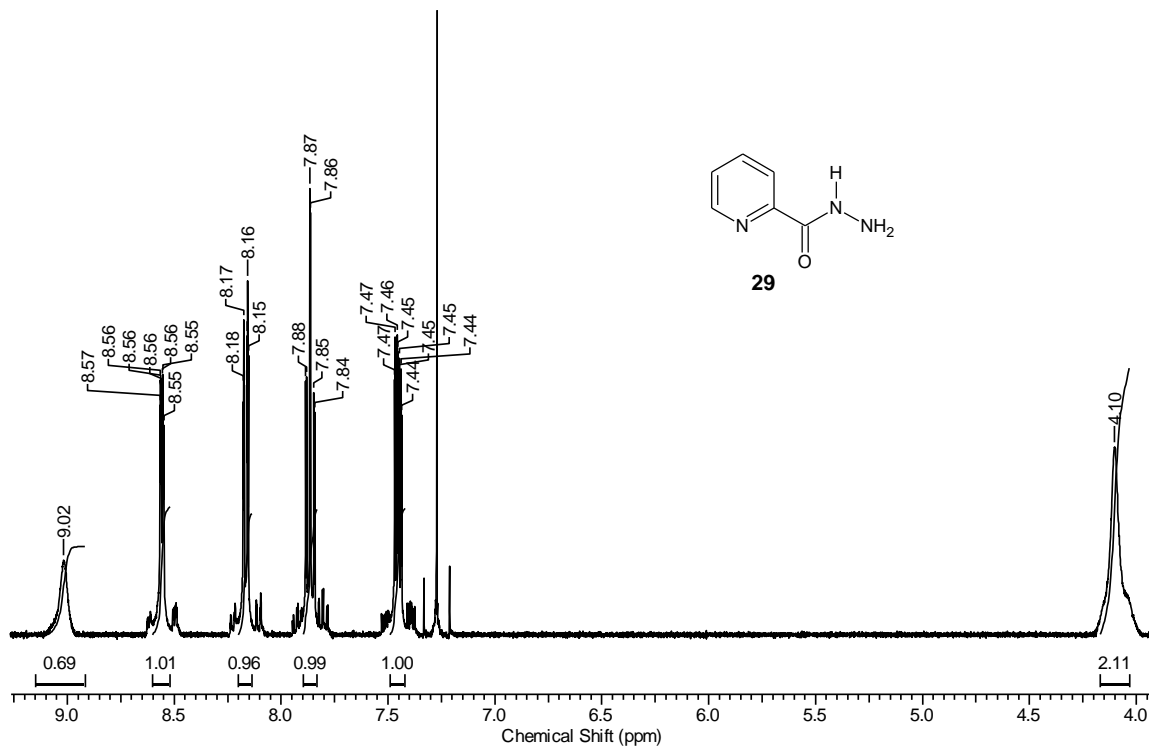




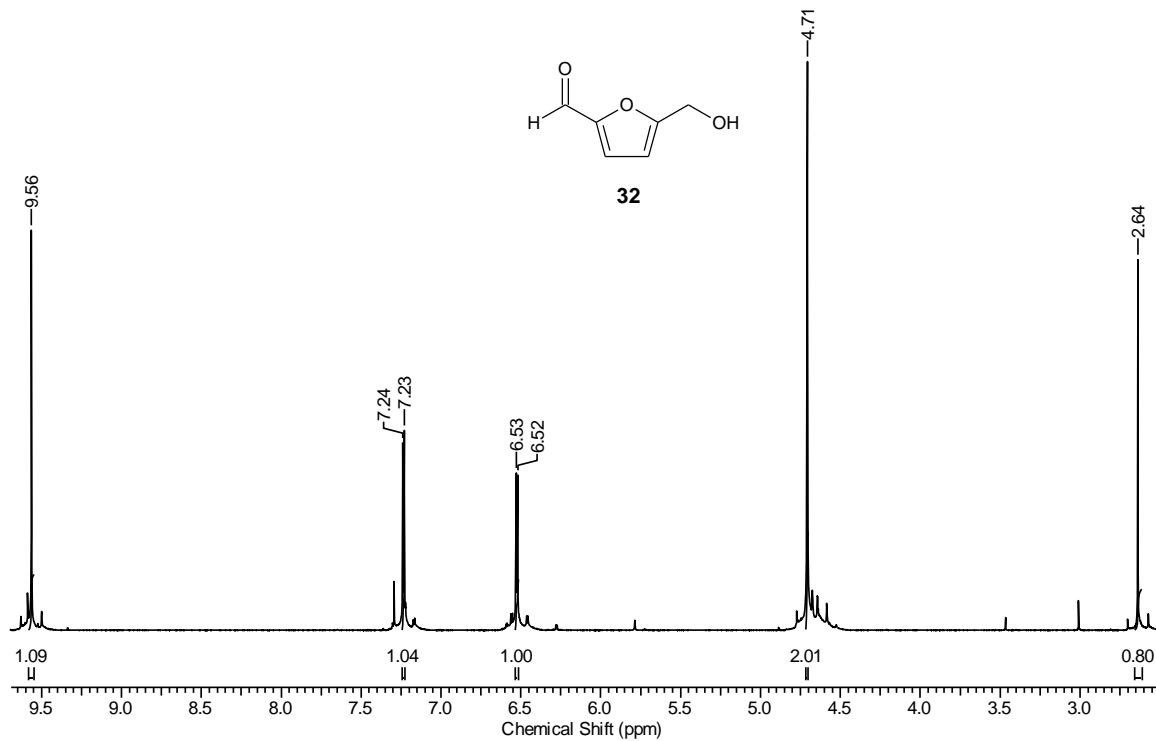
## APÊNDICE A – Dados Espectrométricos



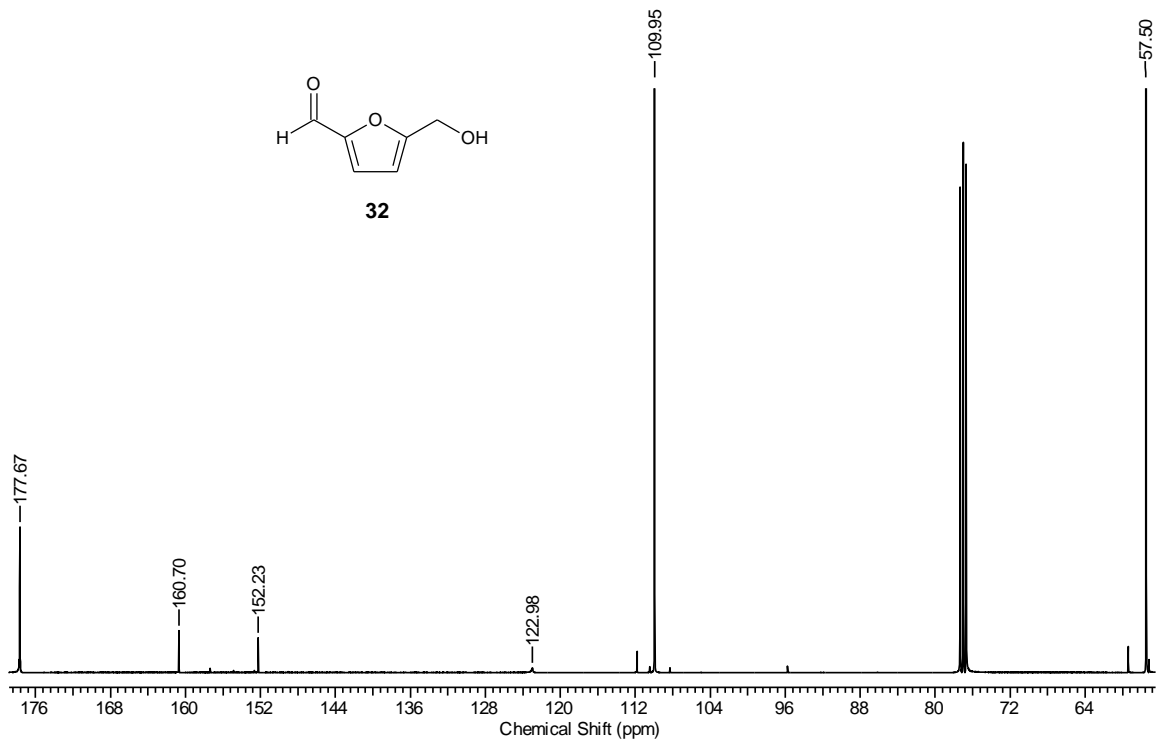
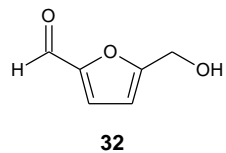
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do cloridrato de picolinato de metila (**30**).



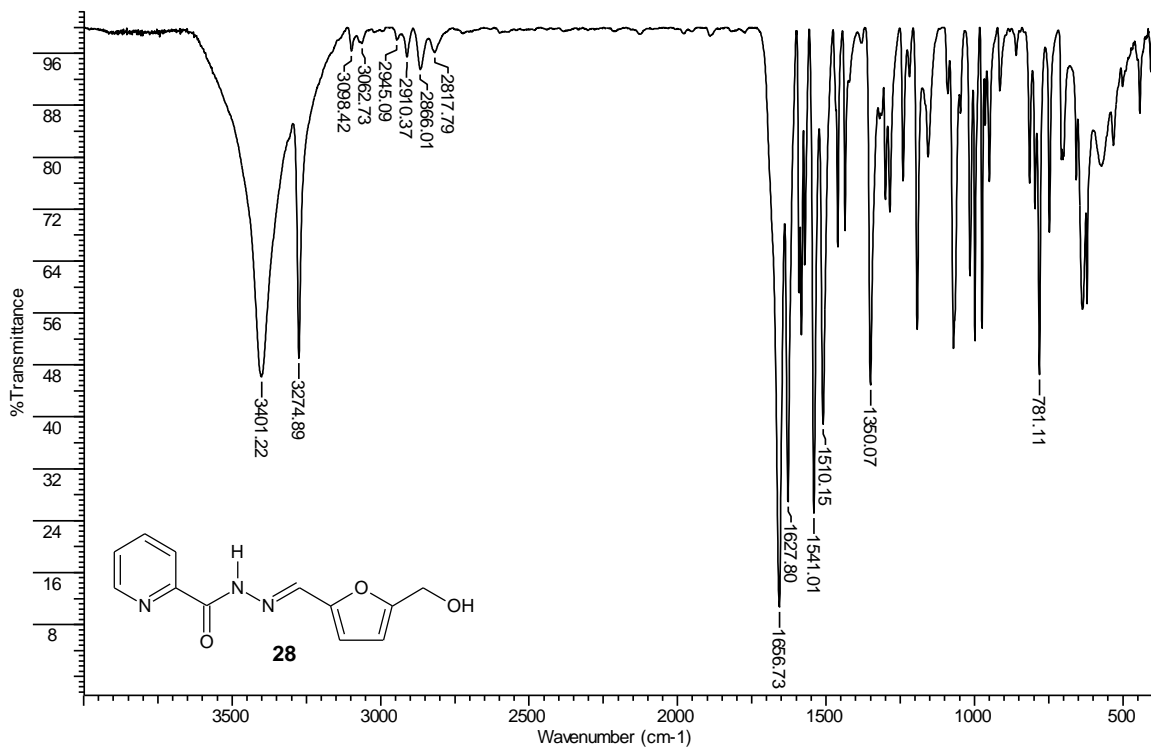
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da picolina-2-hidrazida (**29**).



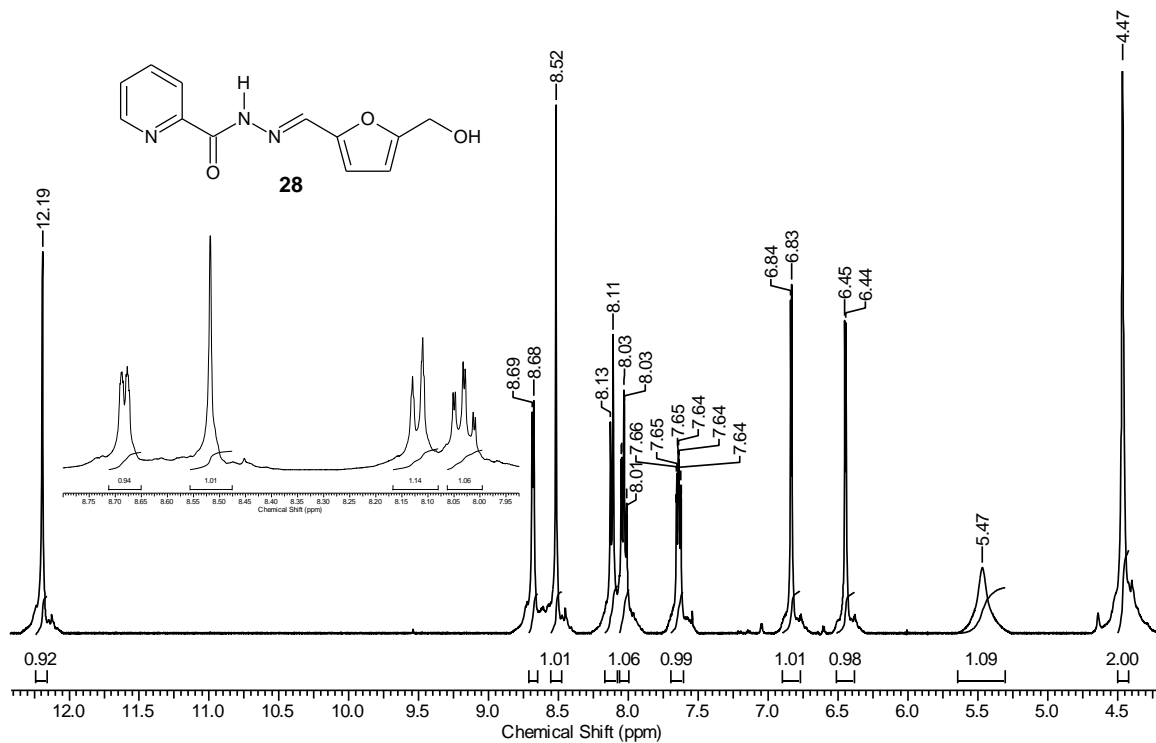
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 5-hidroximetil-2-furfural (**32**).



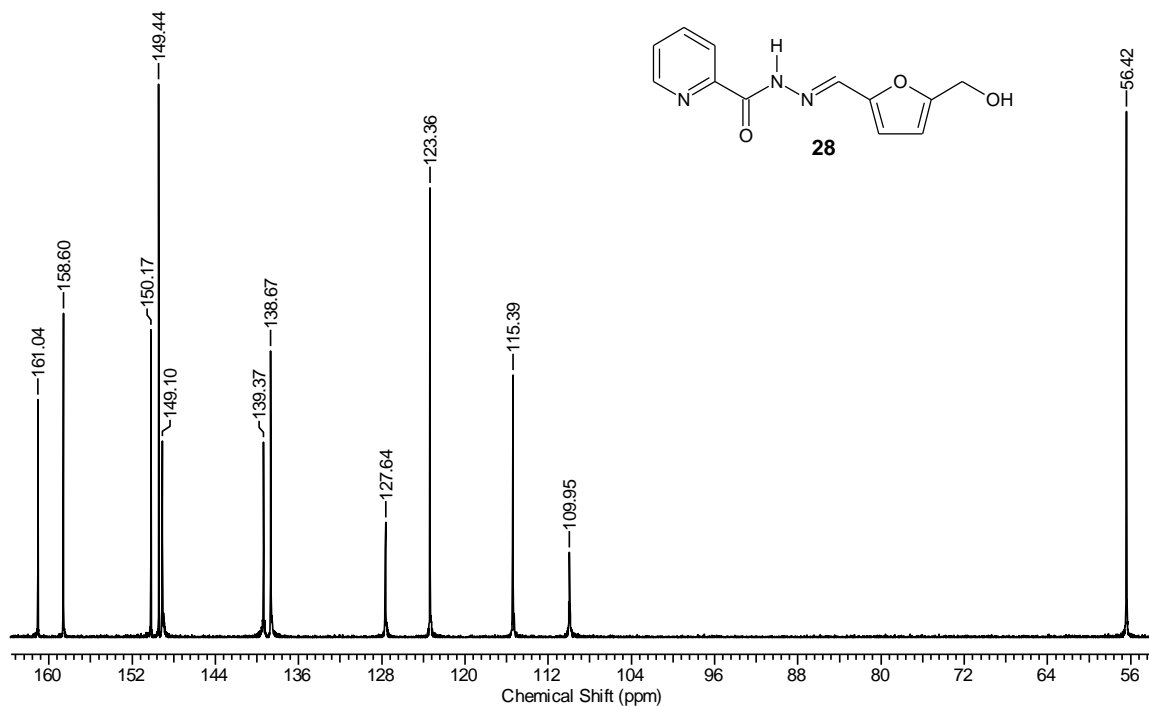
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-hidroximetil-2-furfural (**32**).



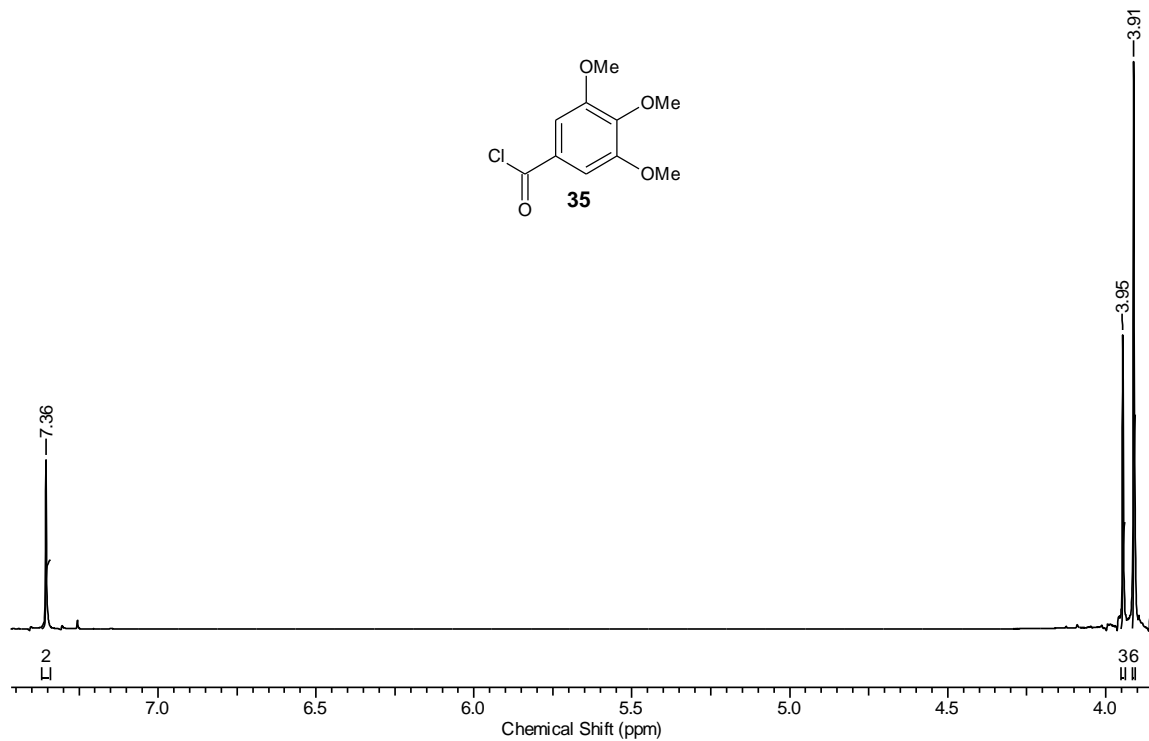
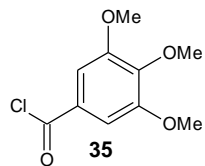
Espectro de IV (KBr) da *N*-{(1*E*)-[5-(hidroximetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**28**).



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) da *N*-{(1*E*)-[5-(hidroximetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**28**)

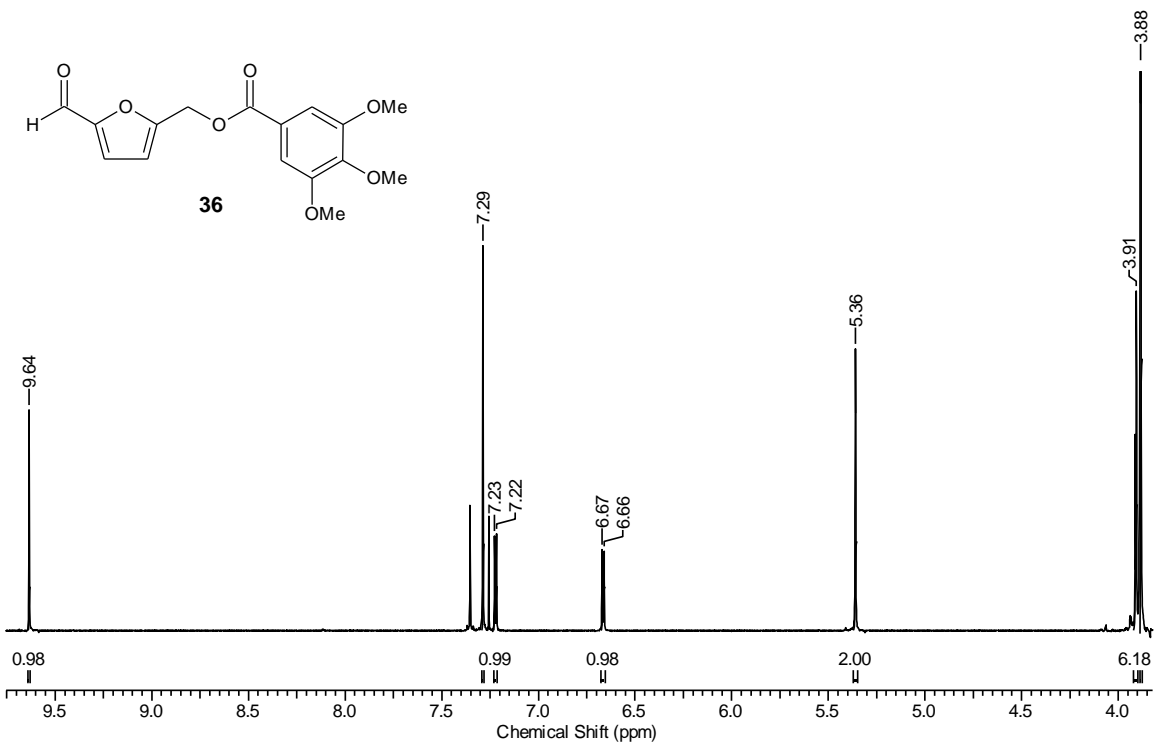


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da *N*-{(1*E*)-[5-(hidroximetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**28**).

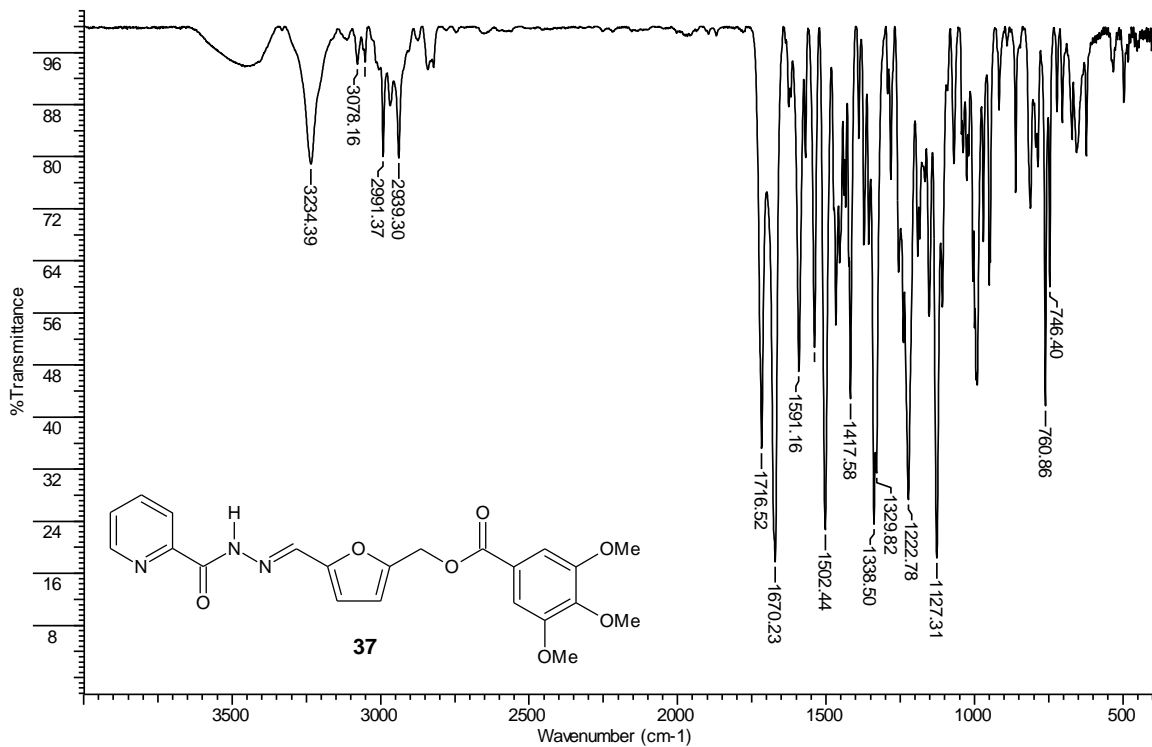


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoíla (**35**).

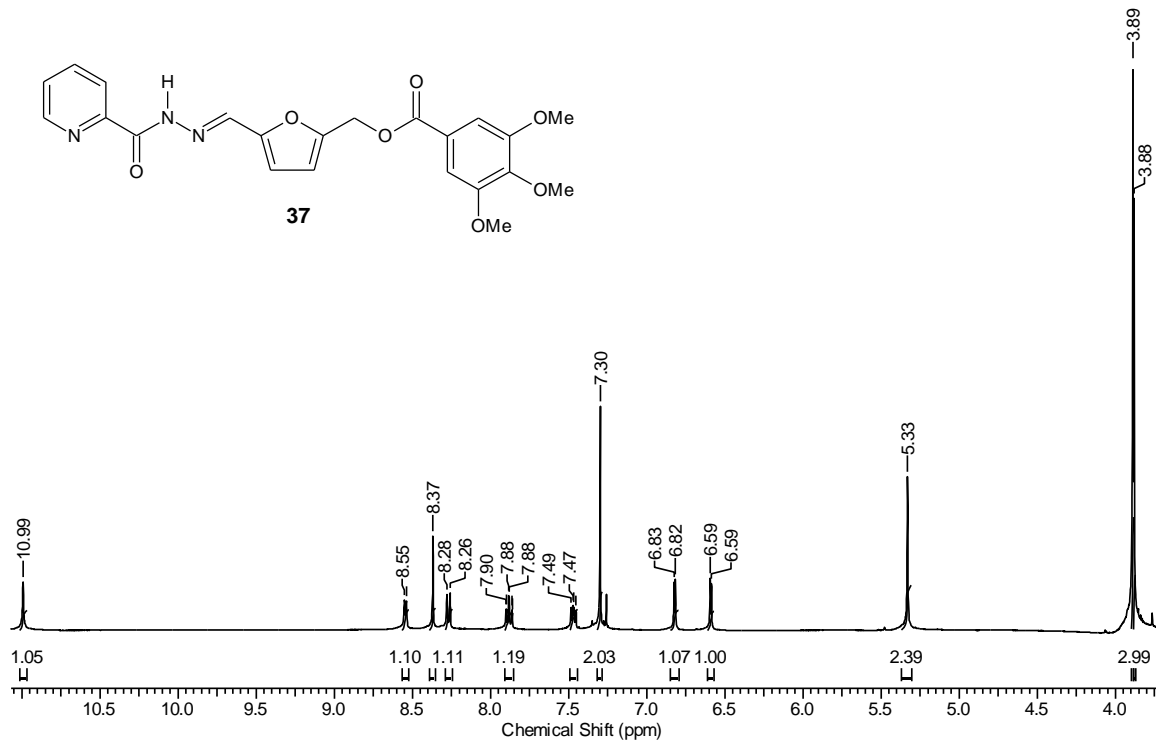
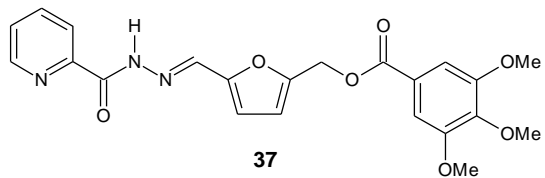




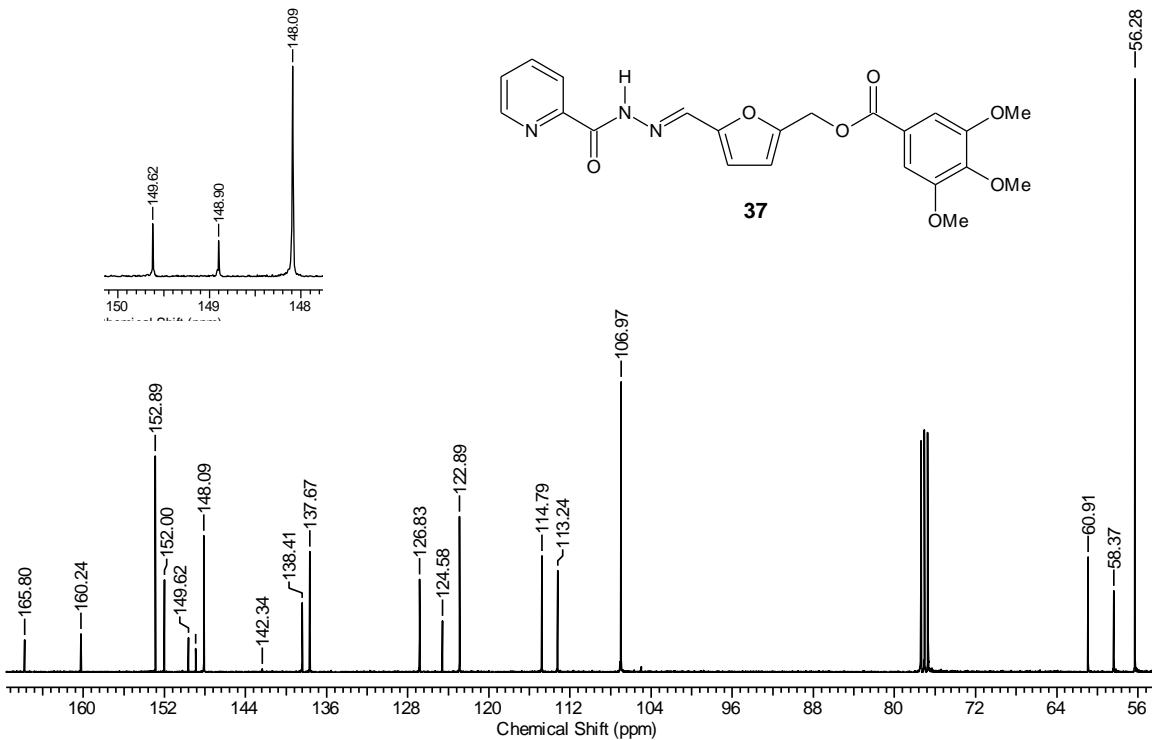
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de (5-formilfuran-2-il)metila (**36**).



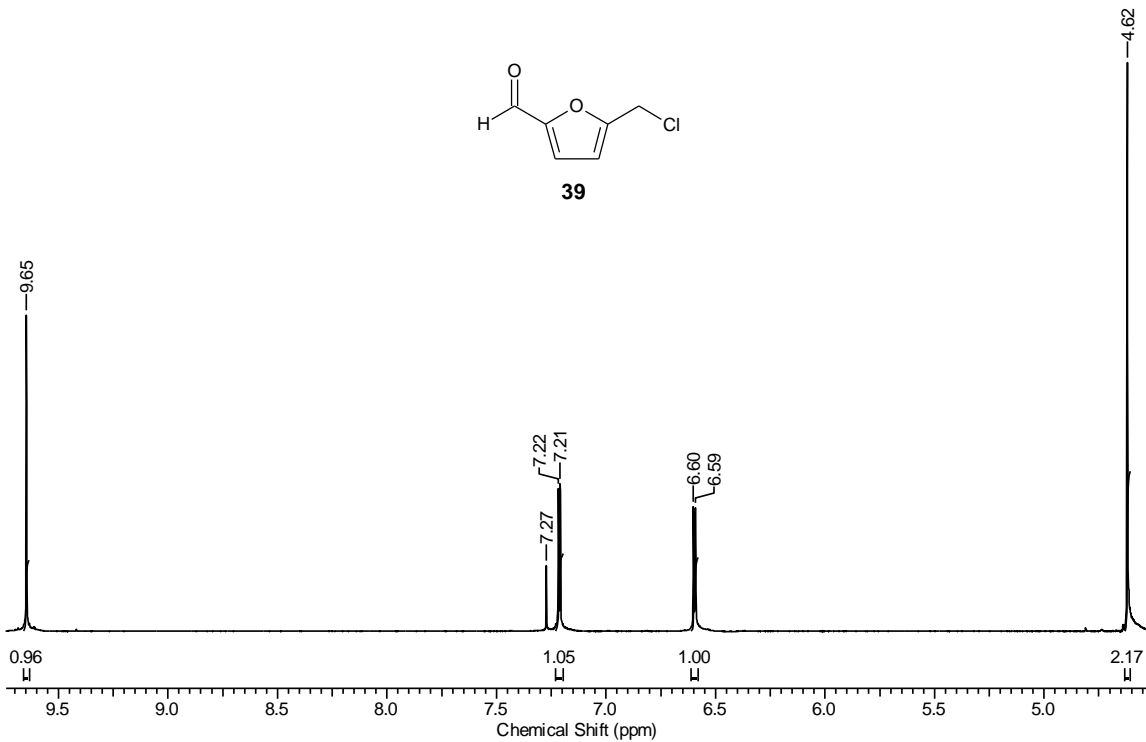
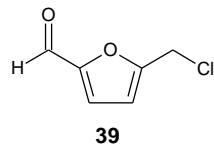
Espectro de IV (KBr) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de (5-((1E)-[(piridin-2-ilcarbonil)hidrazona]-metil} furan-2-il)metila (**37**).



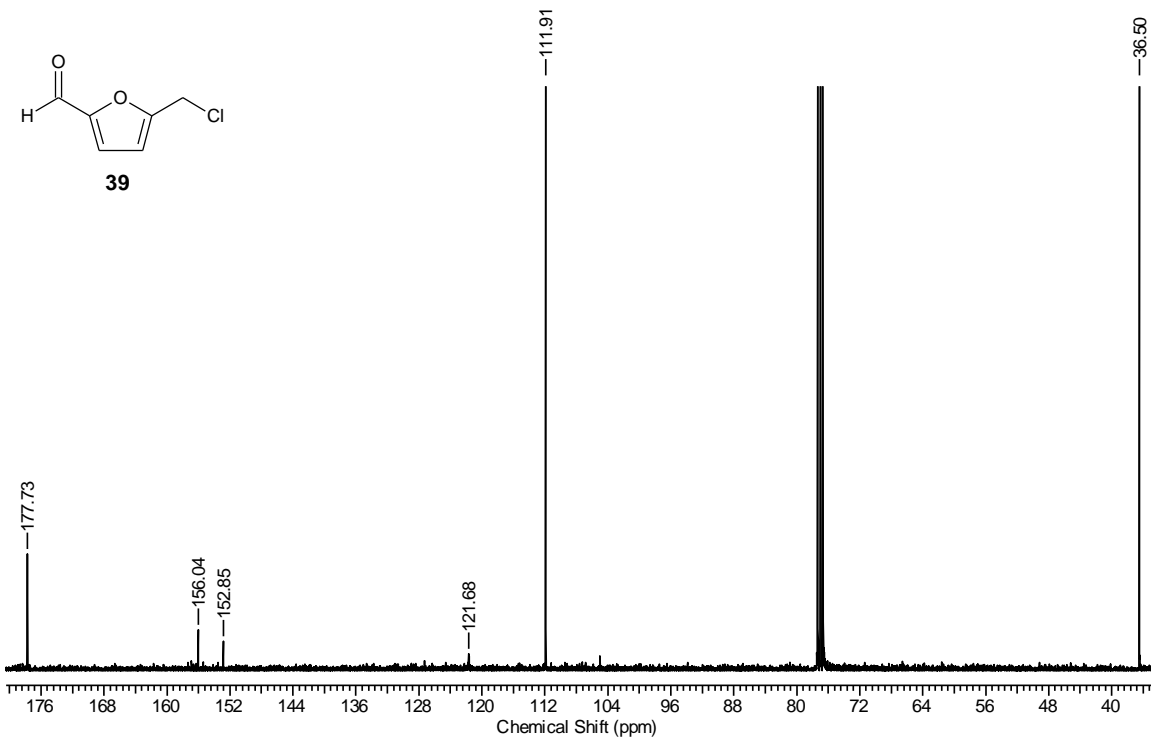
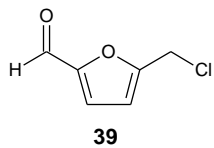
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de (5-((1E)-[(piridin-2-ilcarbonil)hidrazona]-metil) furan-2-il)metila (**37**).



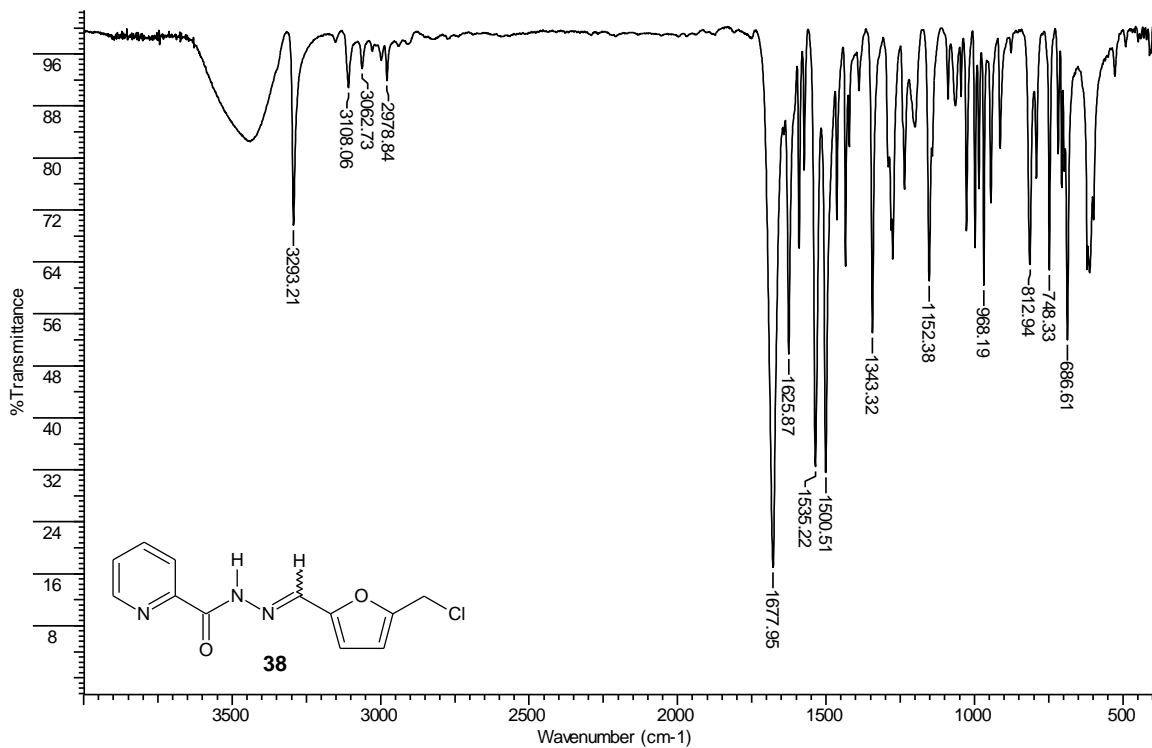
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 3,4,5-trimetoxibenzoato de (5-((1E)-[(piridin-2-ilcarbonil)hidrazona]-metil) furan-2-il)metila (**37**).



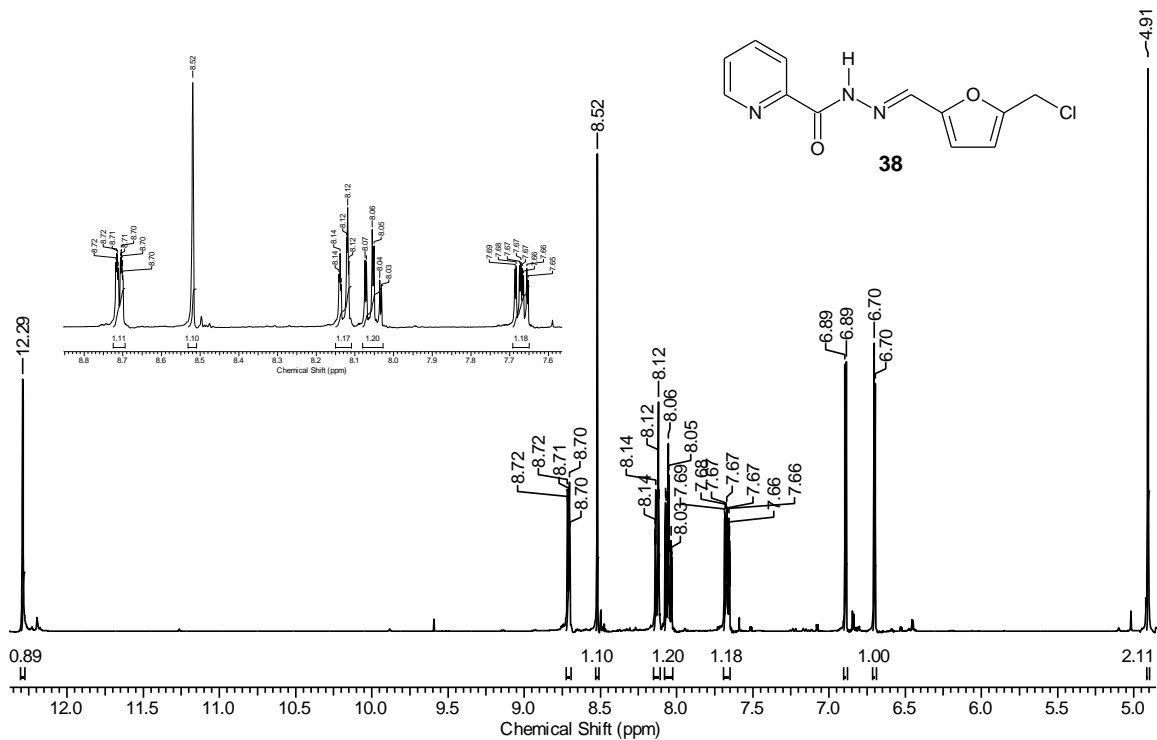
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-clorometil-2-furfural (**39**)



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 5-clorometil-2-furfural (**39**)

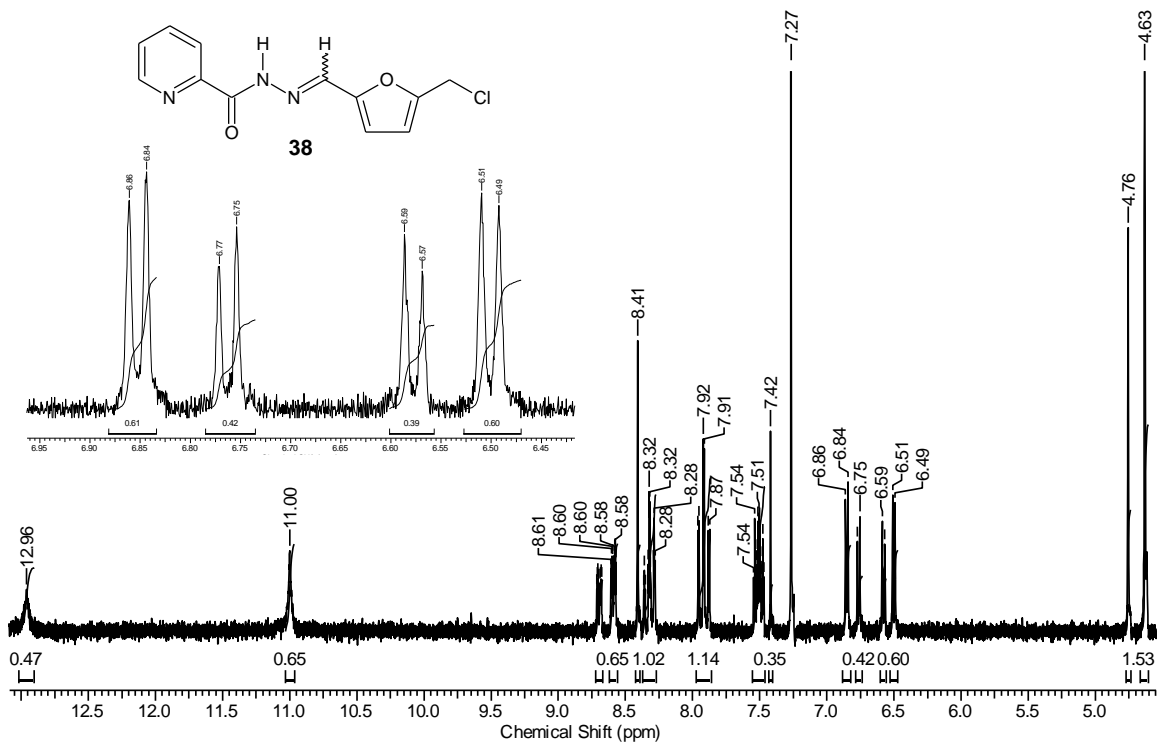


Espectro de IV (KBr) da *N*-{(1*E*/*Z*)-[5-(clorometil) furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**38**).

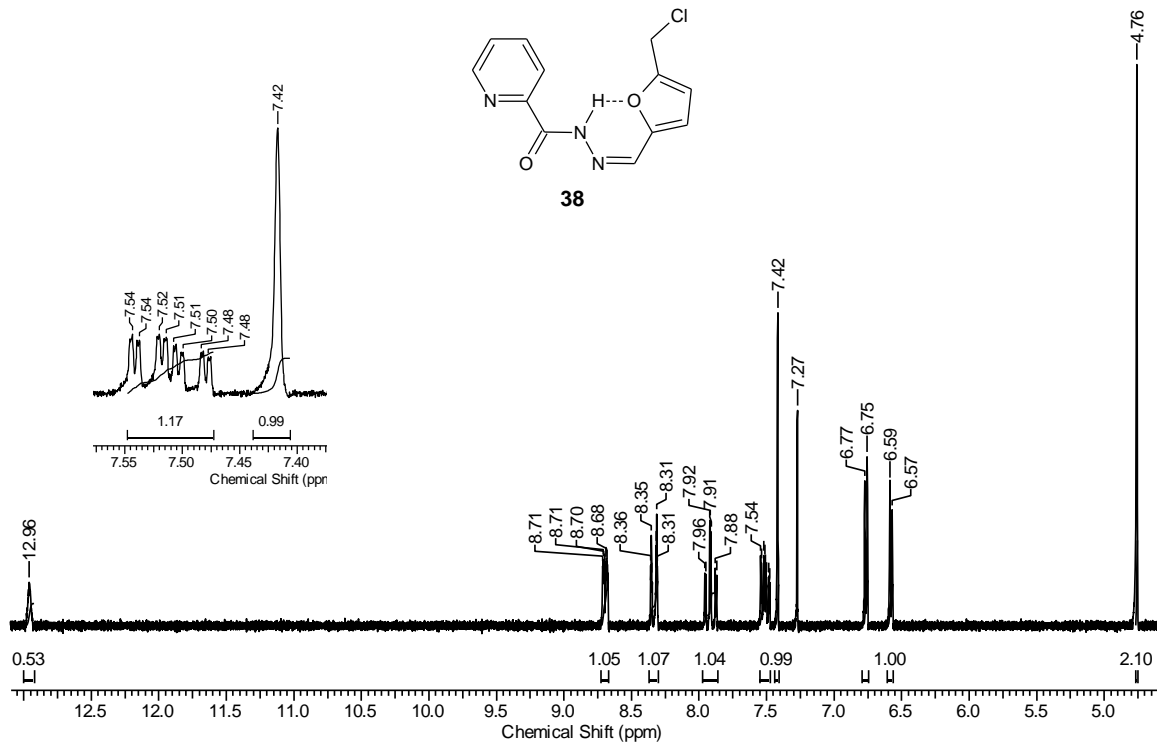


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) da *N*-{(1*E*)-[5-(clorometil)furano-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**38**).

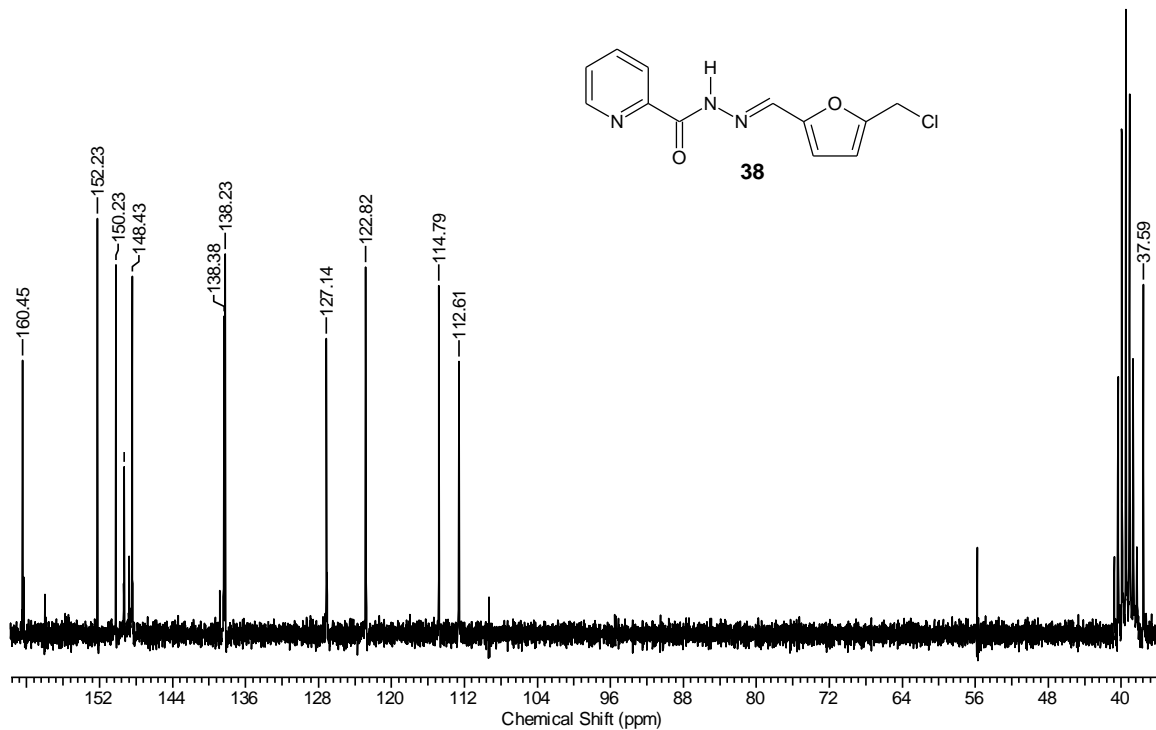




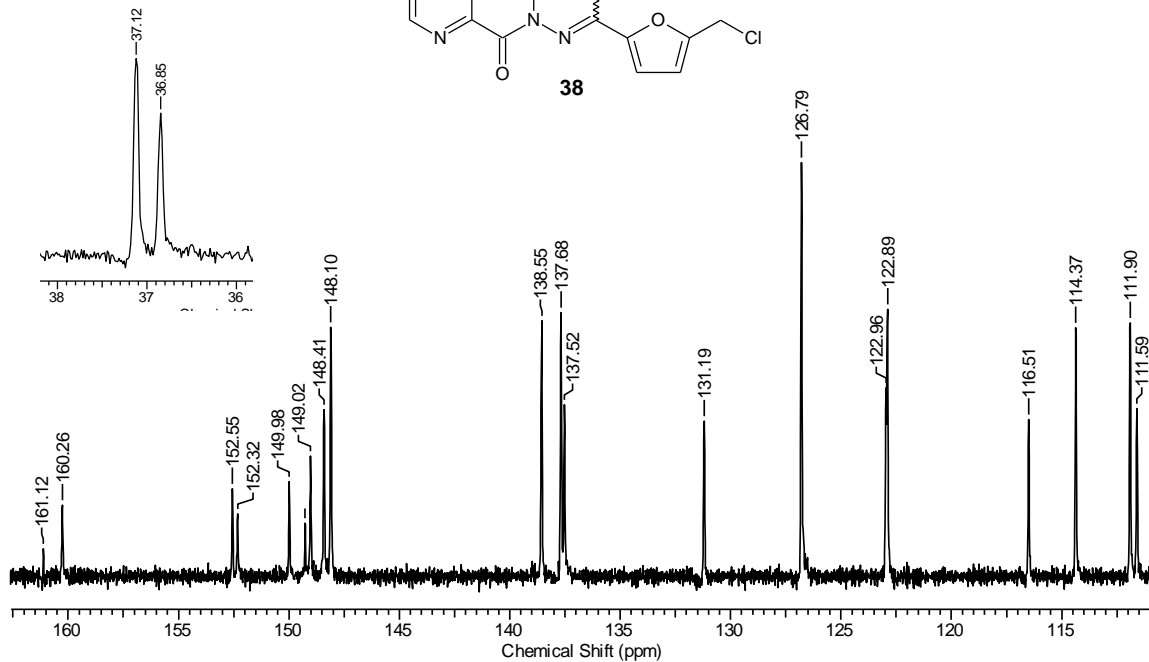
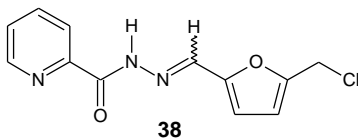
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-{(1*E/Z*)-[5-(clorometil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**38**).



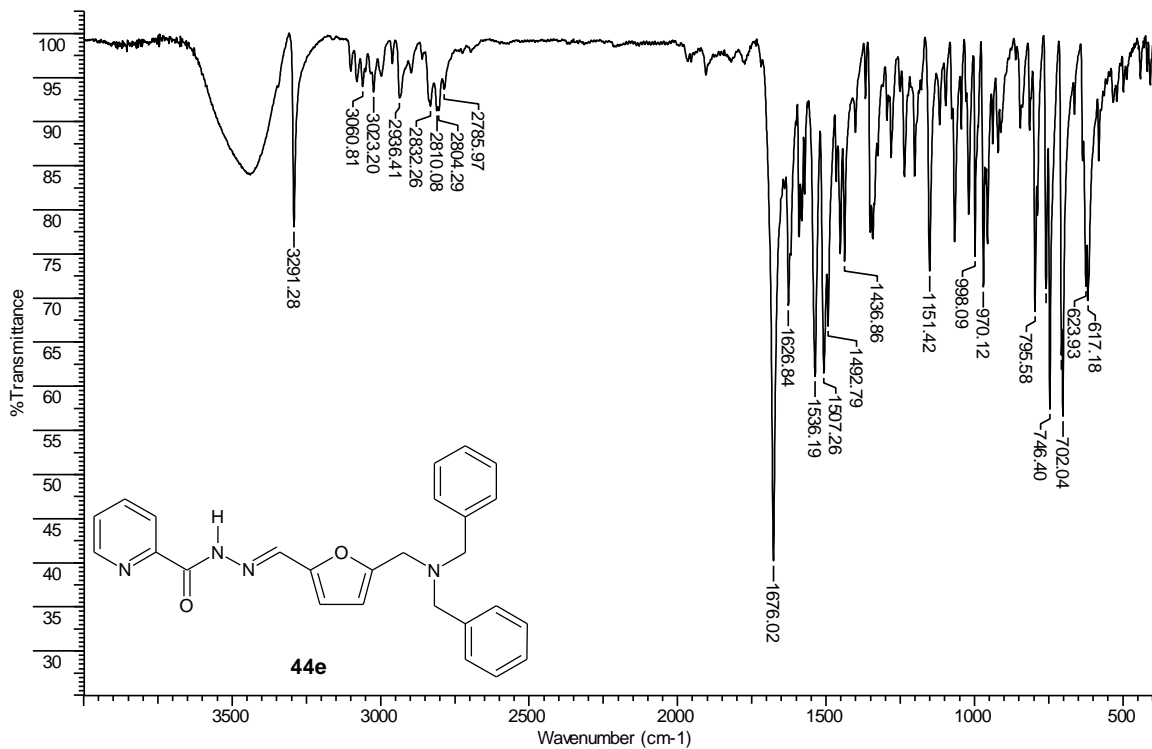
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-{(1*Z*)-[5-(clorometil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**38**).



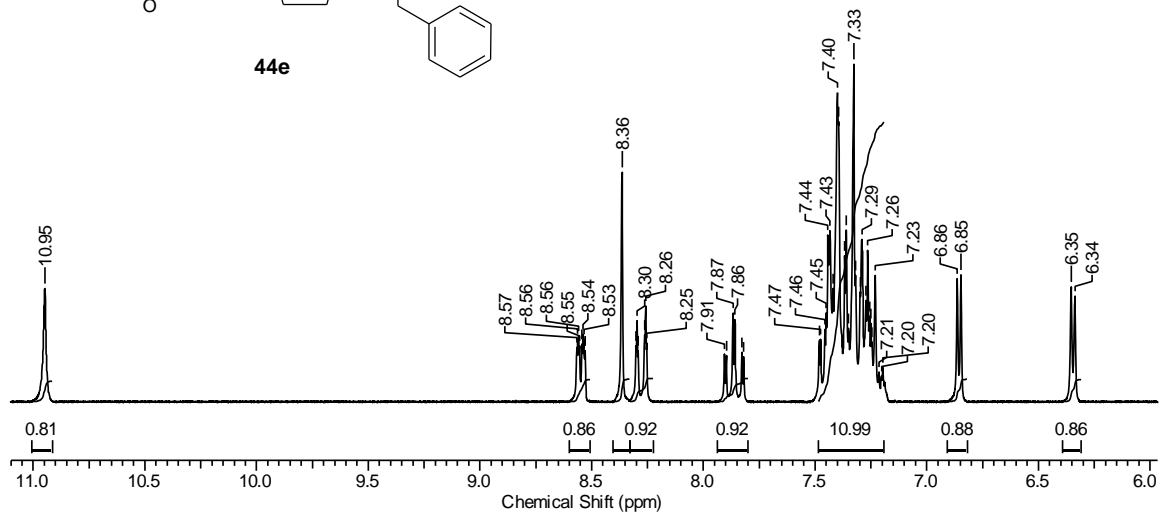
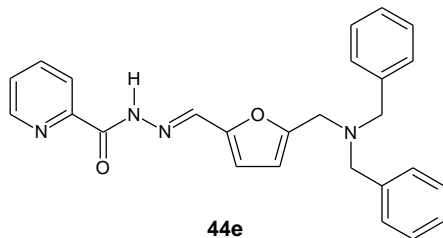
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da *N*-{(1*E*)-[5-(clorometil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**38**).



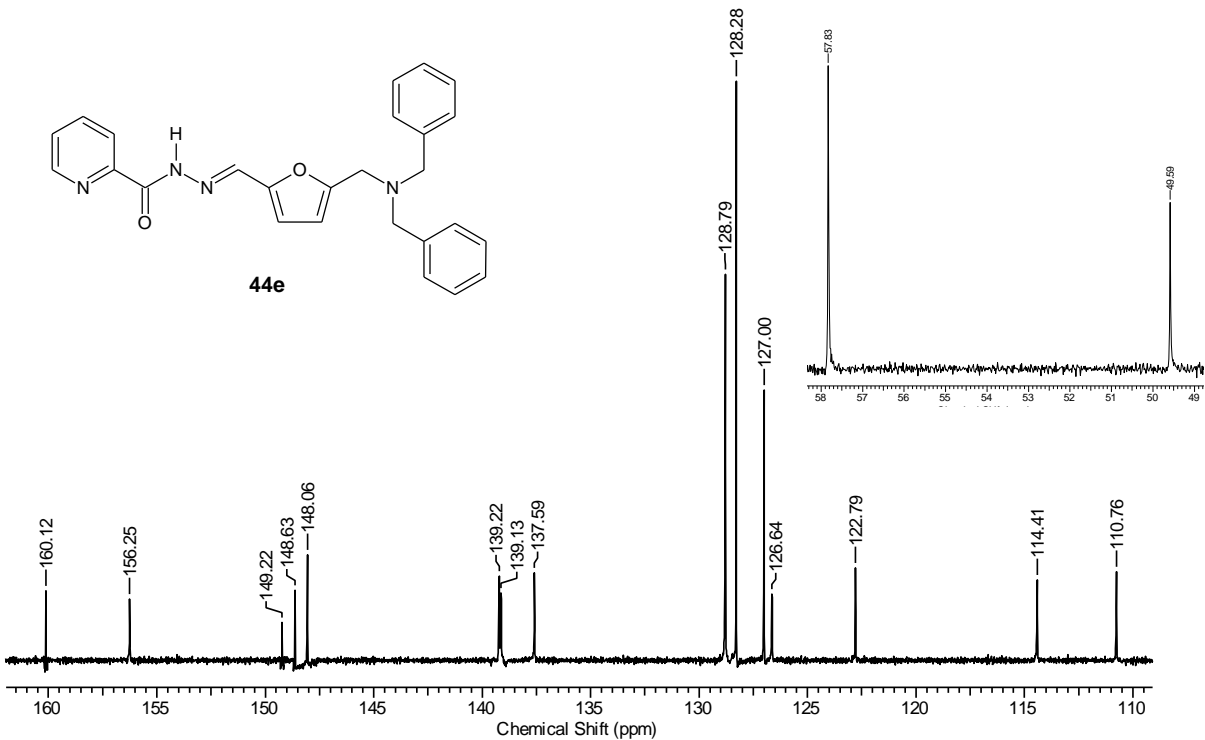
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-{(1*E/Z*)-[5-(clorometil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**38**).



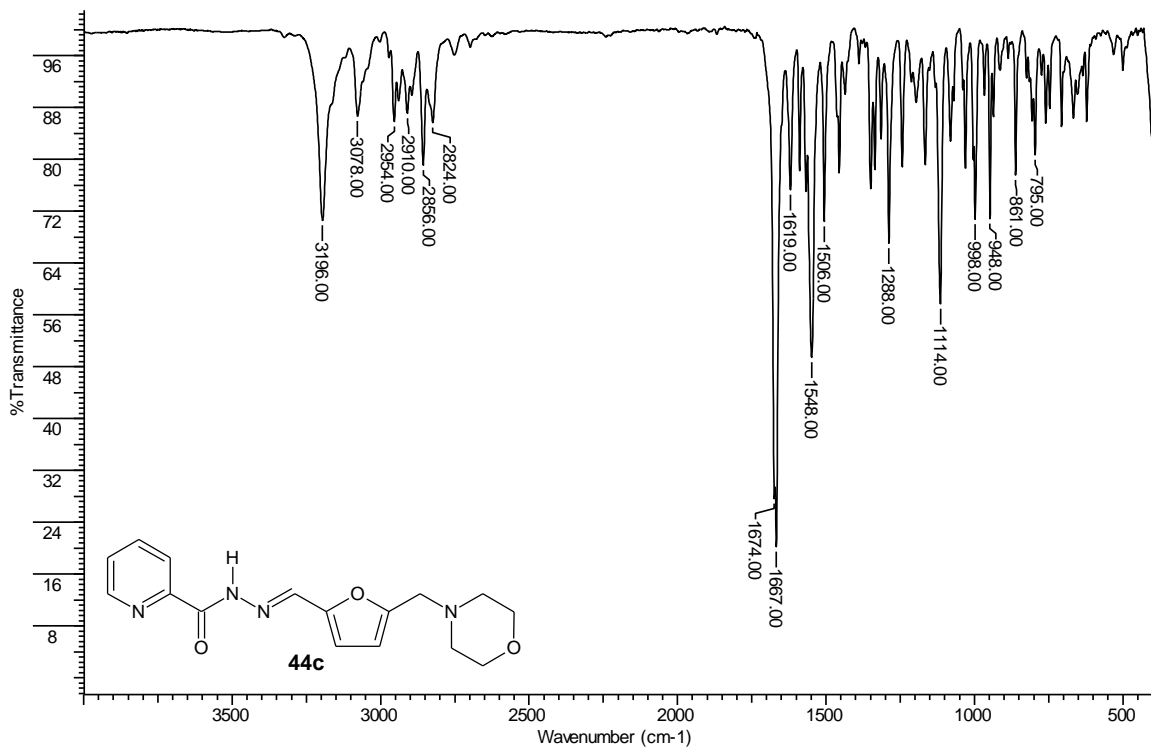
Espectro de IV (KBr) da *N*-[(1*E*)-{5-[(dibenzilamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44e**)



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-[(1*E*)-{5-[(dibenzilamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44e**)

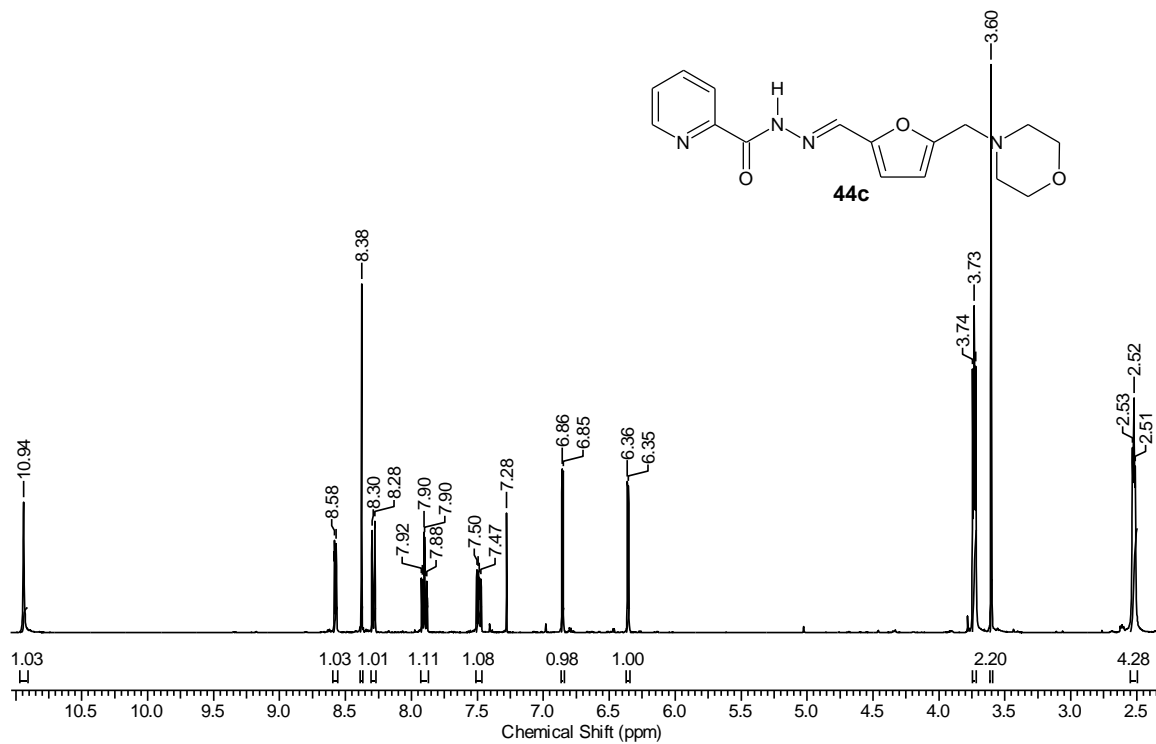


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-[(1*E*)-{5-[(dibenzilamino)metil]furan-2-il} metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44e**)

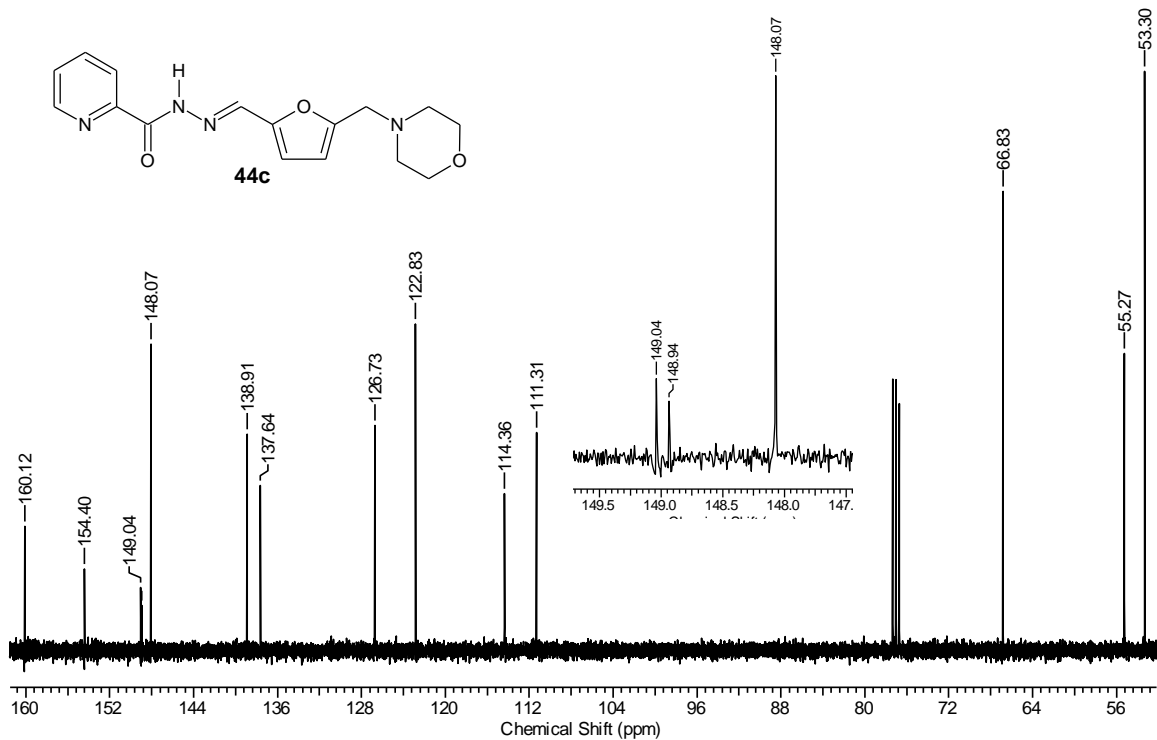


Espectro de IV (KBr) da *N*-{(1*E*)-[5-(morfolin-4-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44c**)

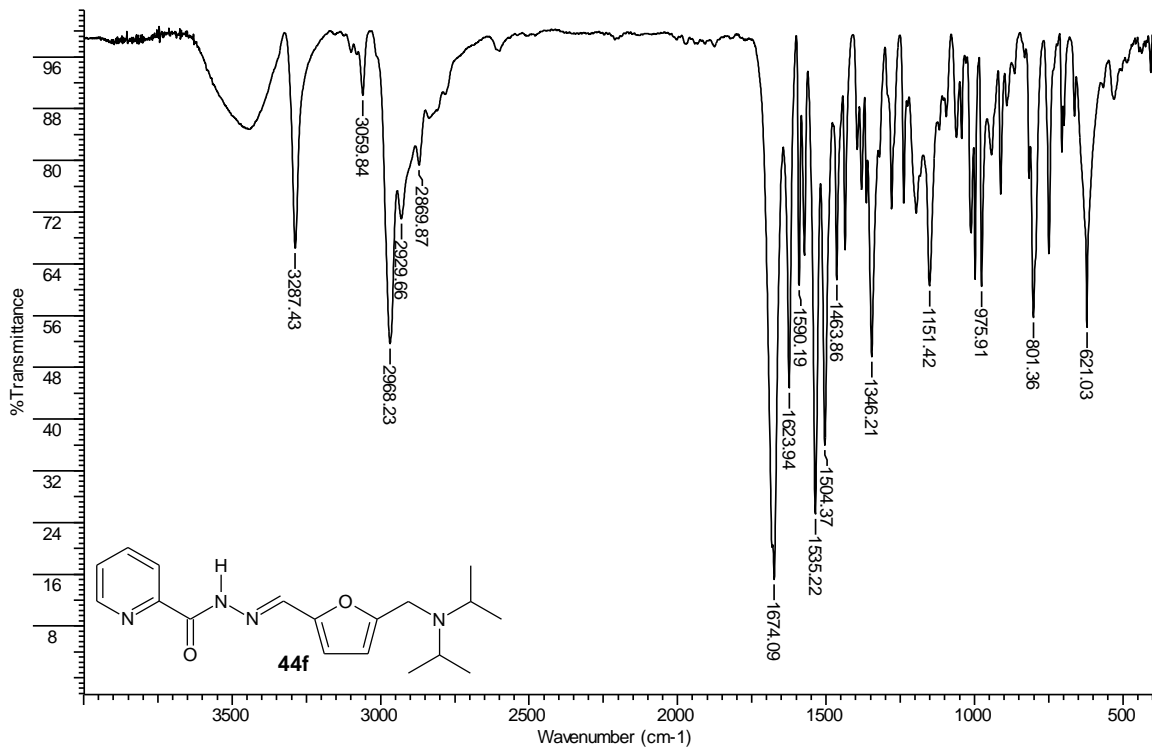




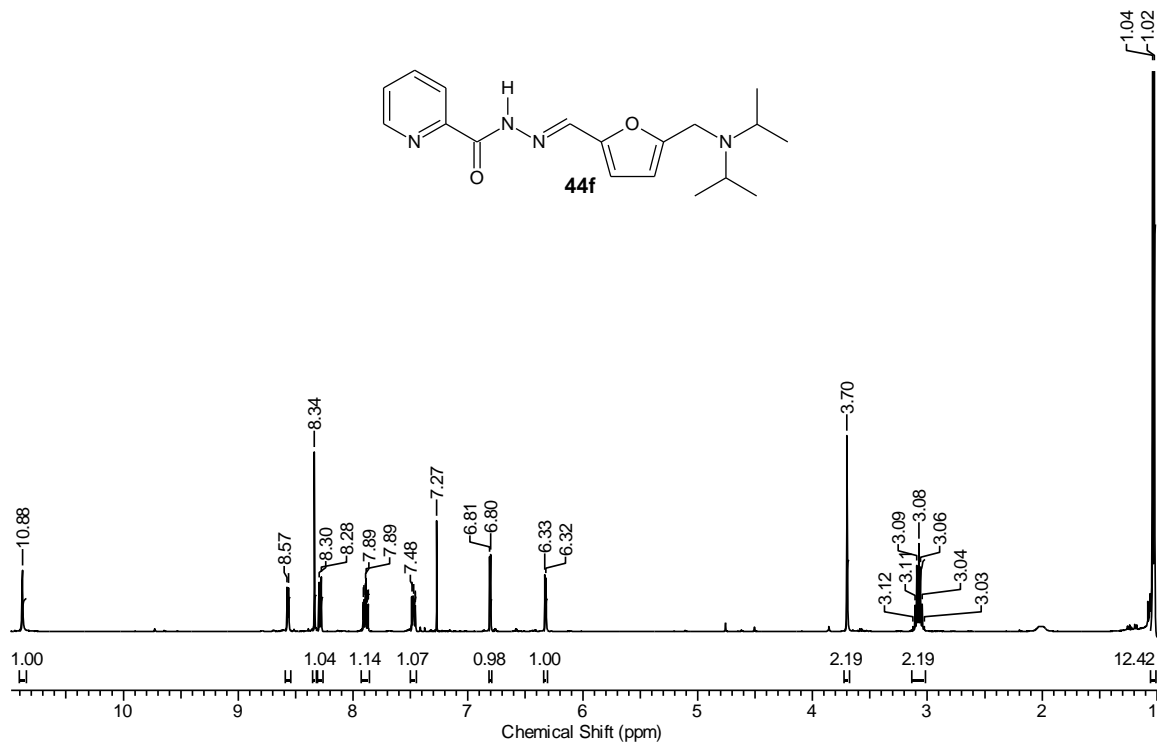
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-{(1*E*)-[5-(morfolin-4-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44c**)



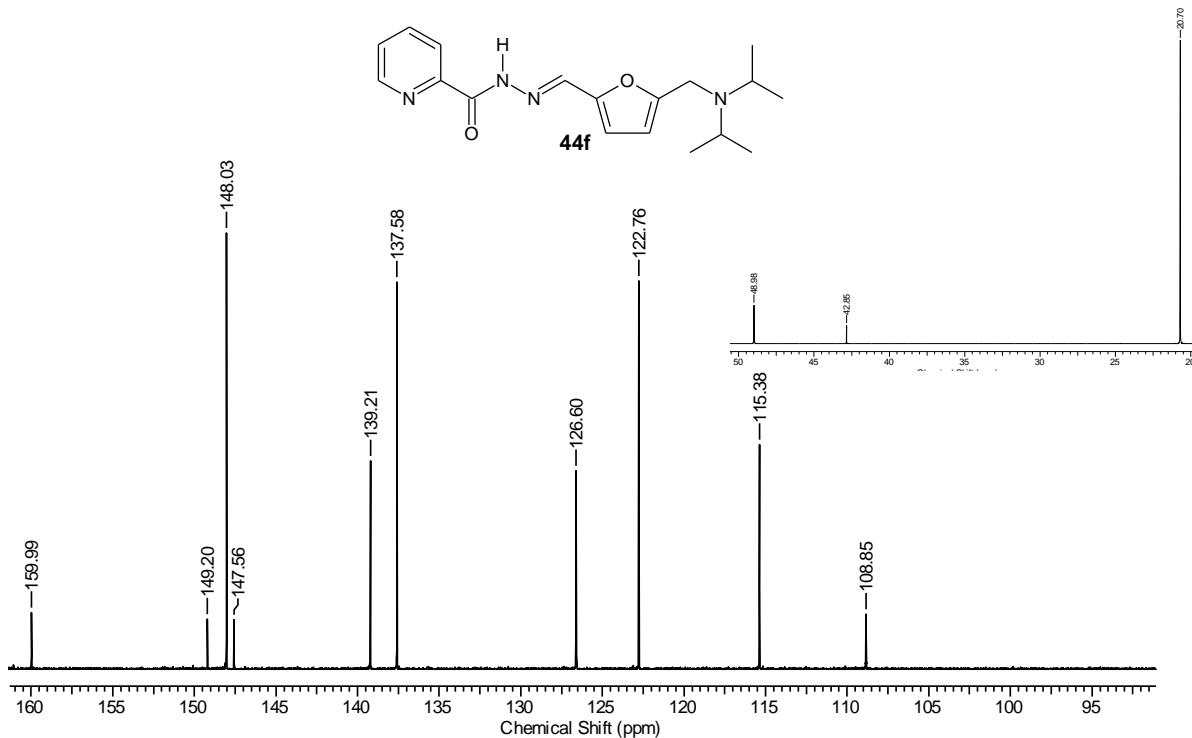
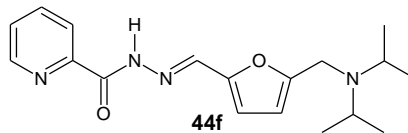
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-{(1*E*)-[5-(morfolin-4-ilmetil) furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44c**)



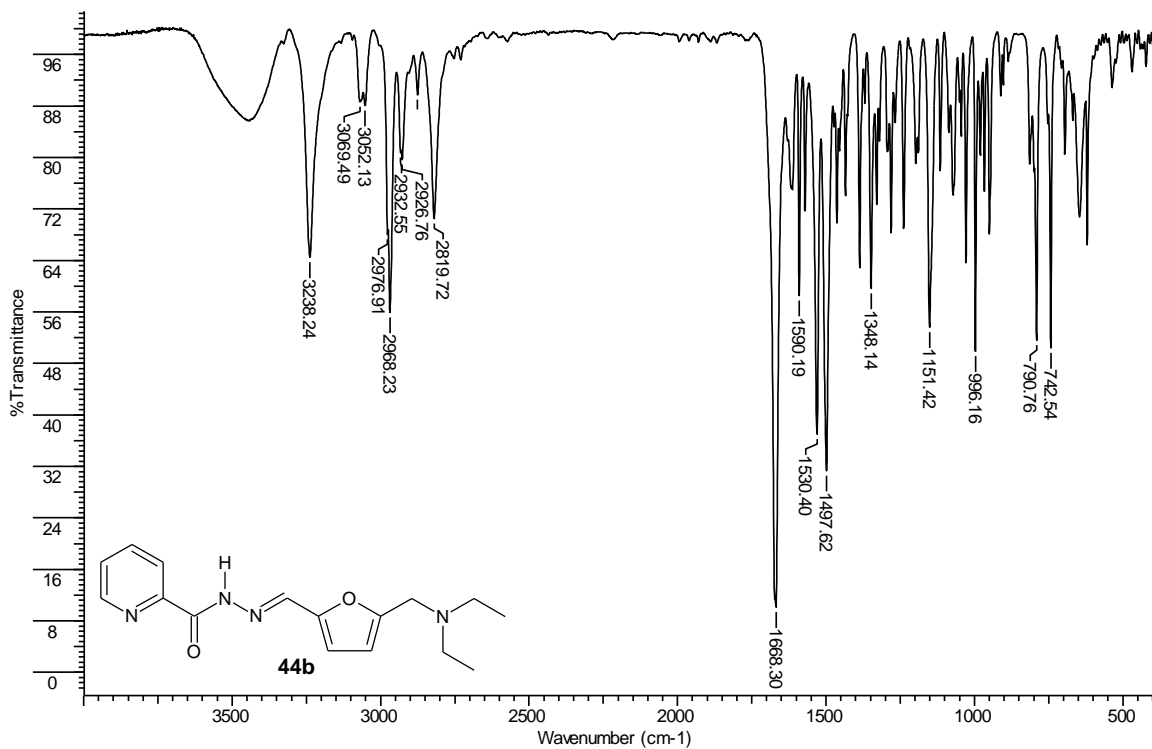
Espectro de IV (KBr) da *N*-[(*E*)-(5-{[bis(1-metiletil)amino]metil}furan-2-il)metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44f**)



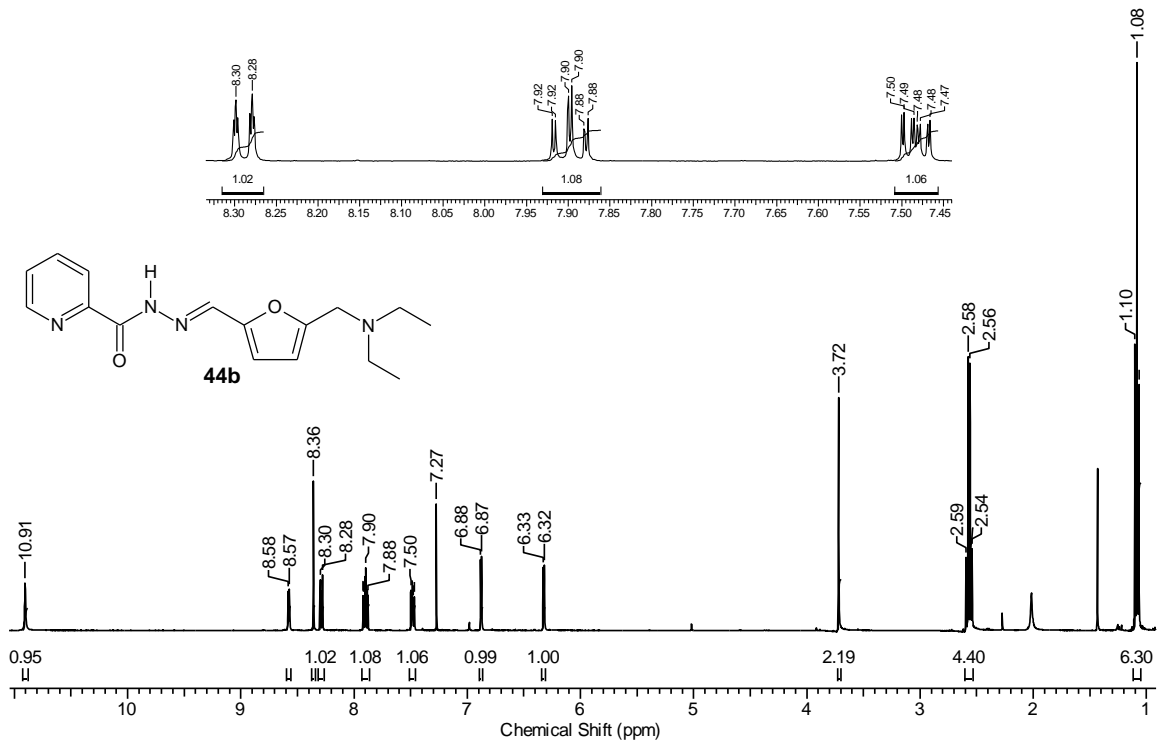
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-[(1*E*)-(5-[[bis(1-metiletil)amino]metil]furan-2-il)metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44f**)



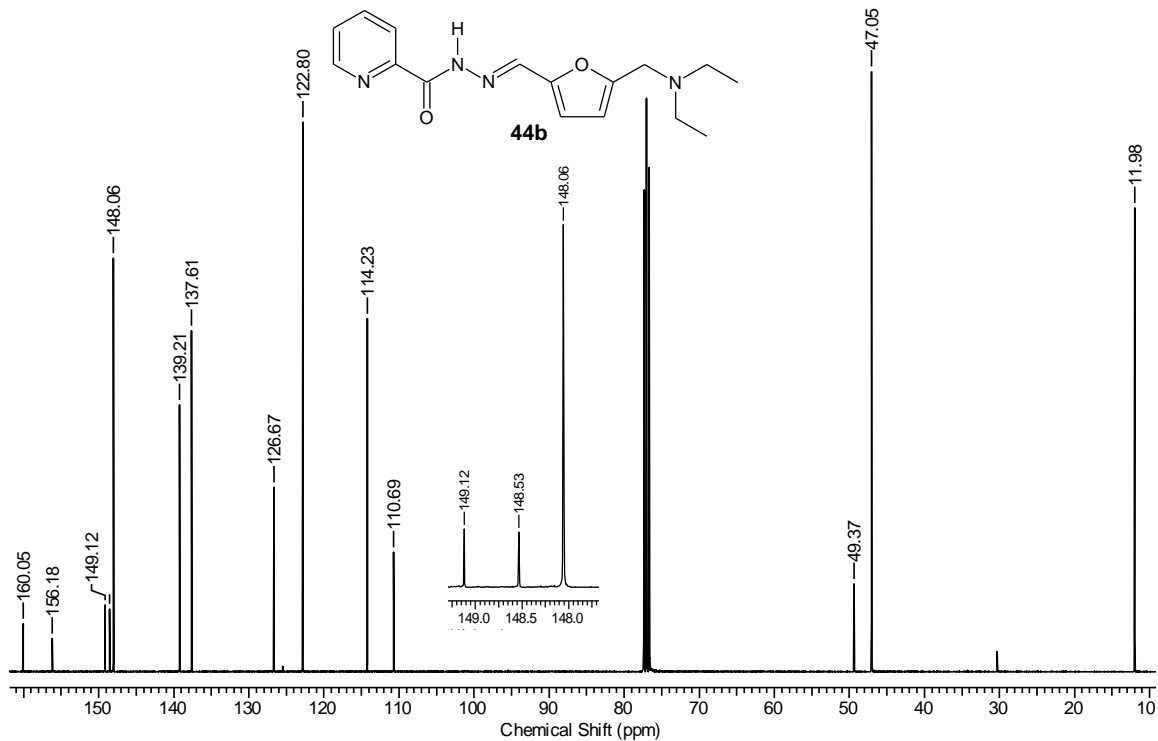
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-[(1*E*)-(5-[[bis(1-metiletil)amino]metil]furan-2-il)metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44f**)



Espectro de IV (KBr) da *N*-[(1*E*)-{5-[(diethylamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44b**)

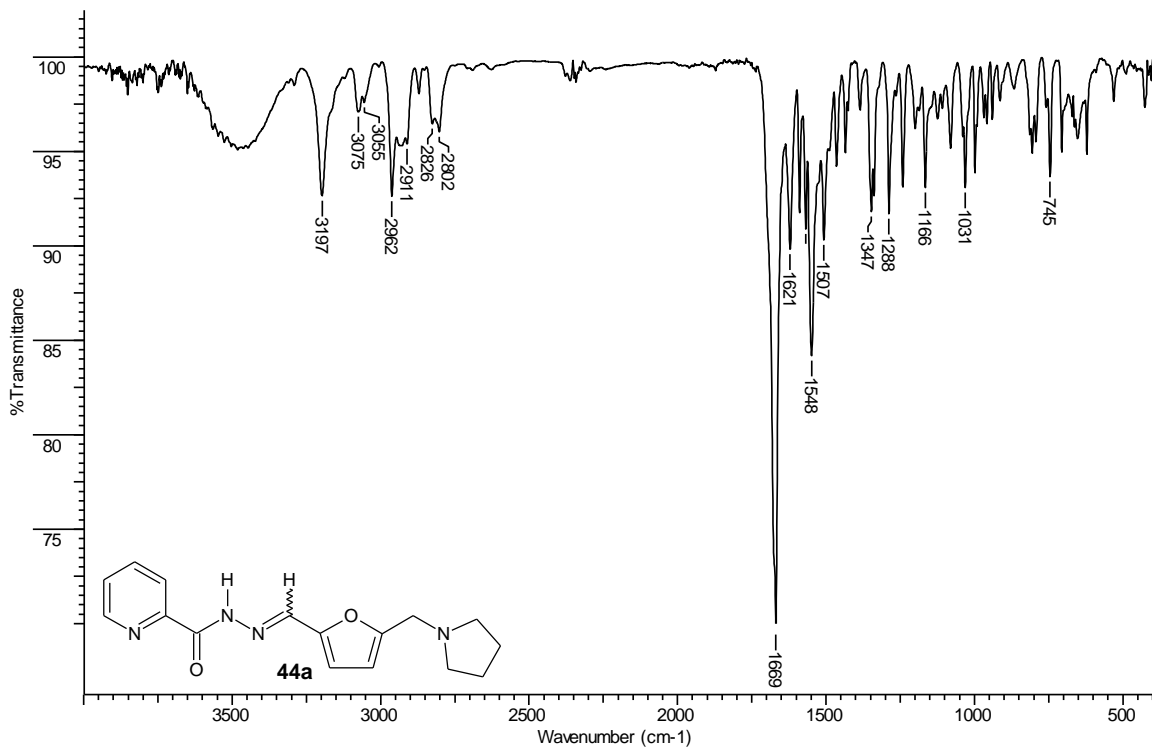


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-[(1*E*)-{5-[(dietilamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44b**)

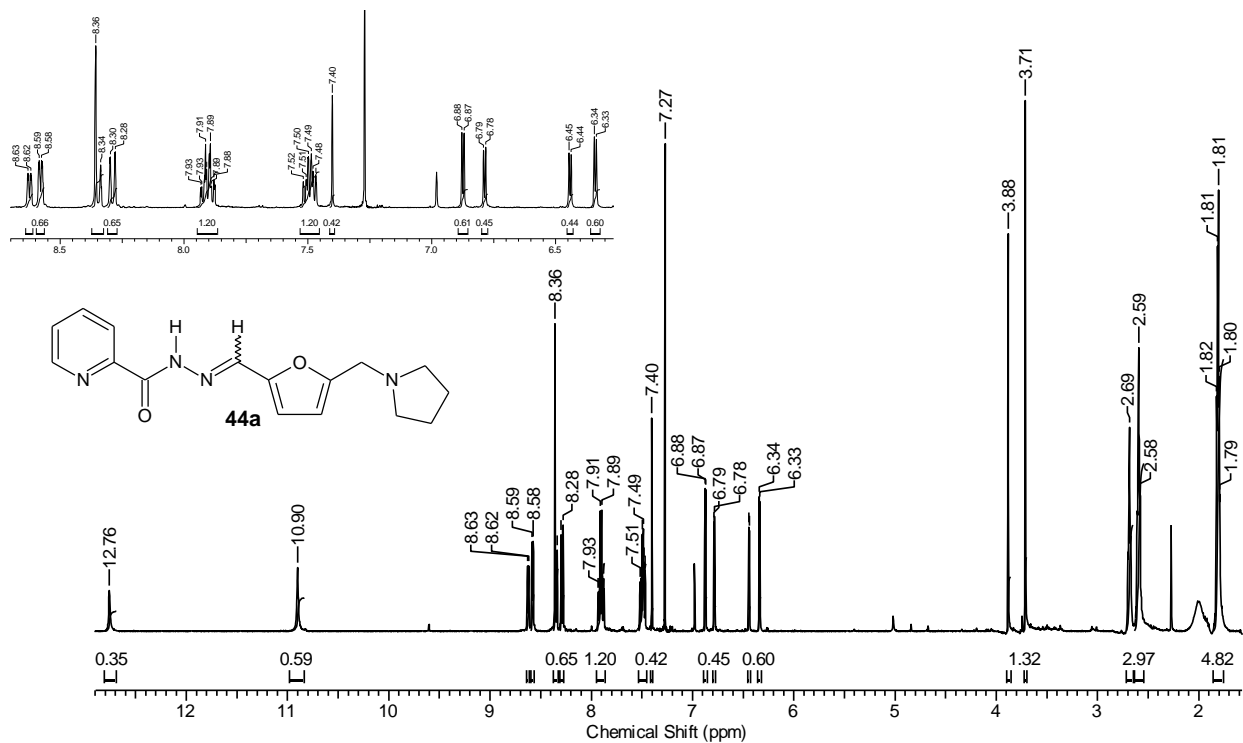


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-[(1*E*)-{5-[(diethylamino)metil]furan-2-il}metilideno]piridina-2-carboidrazida (**44b**)

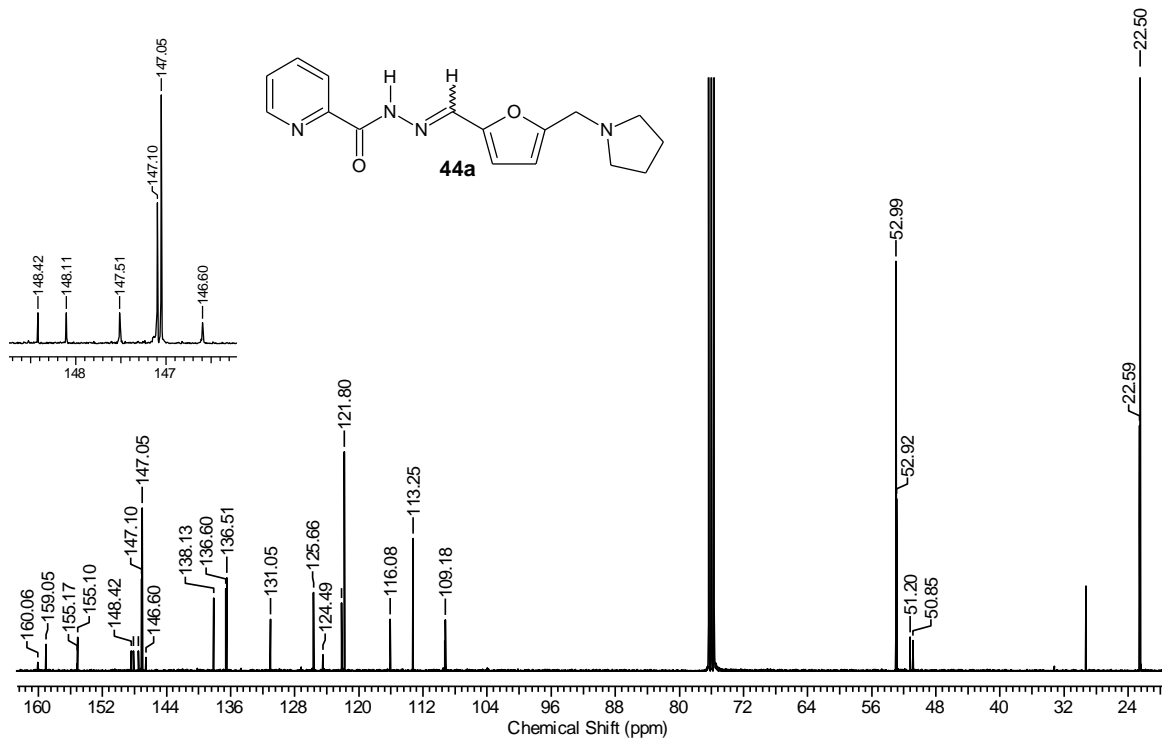




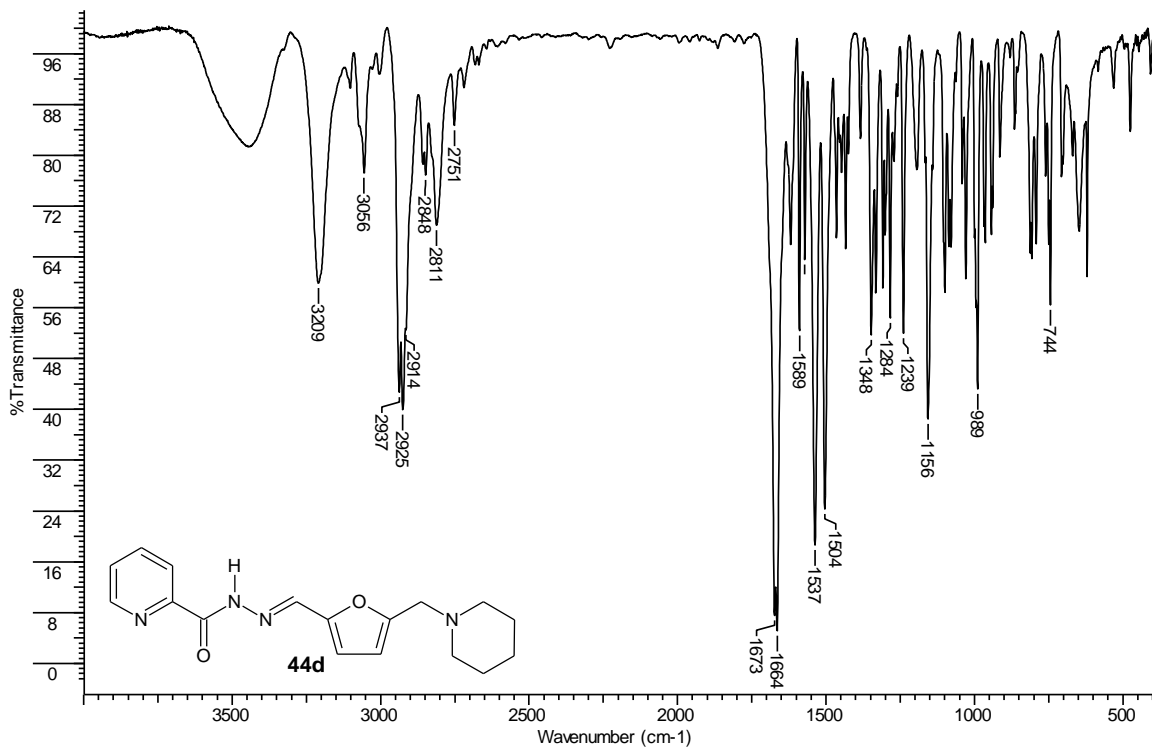
Espectro de IV (KBr) da *N*-{(1*E*/*Z*)-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44a**)



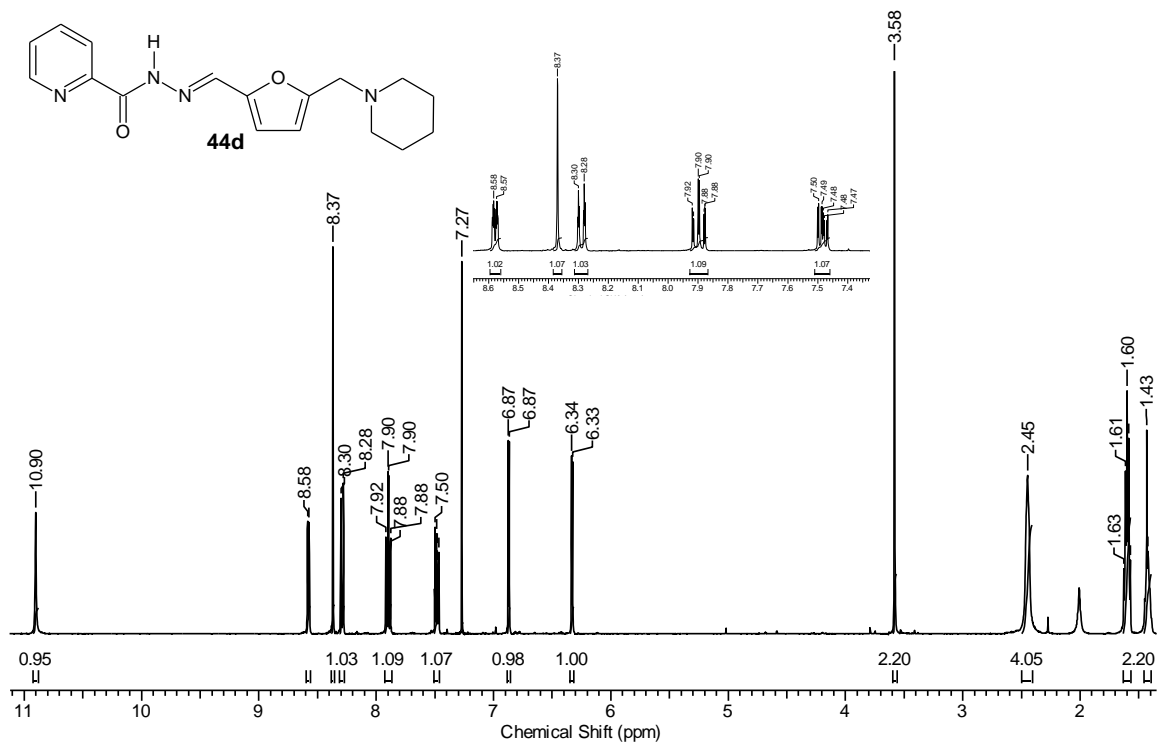
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-{(1*E/Z*)-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44a**)



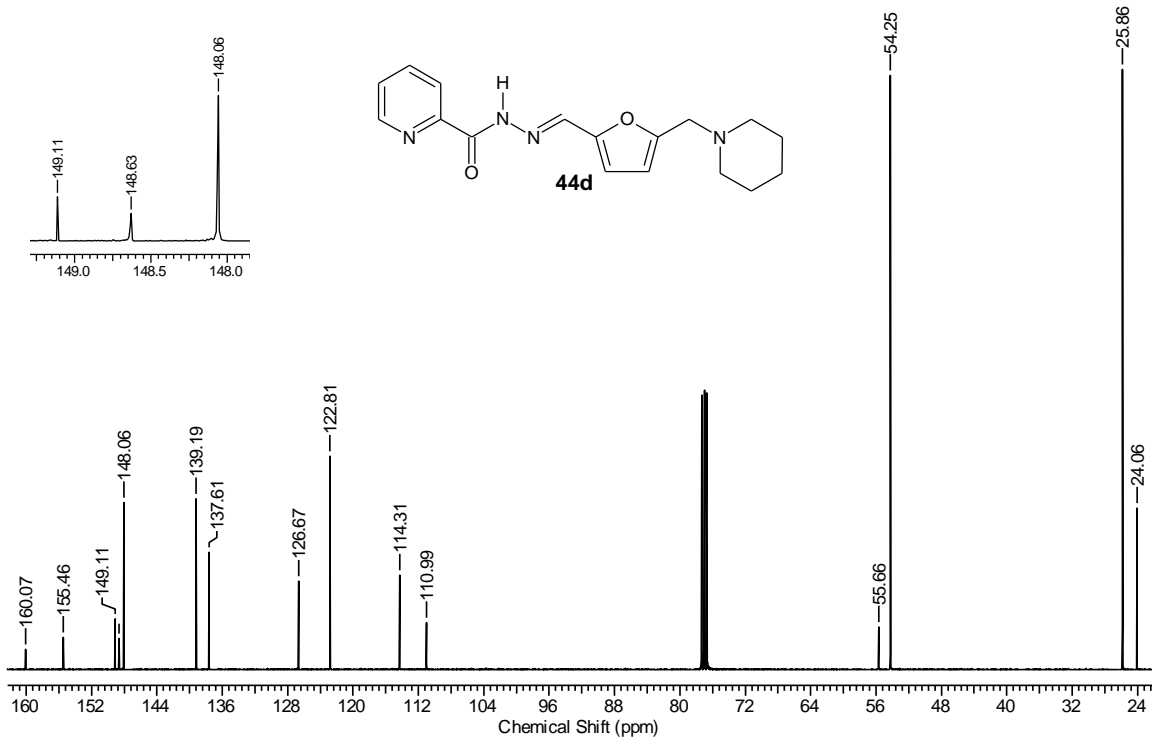
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-{(1*E*/*Z*)-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44a**)



Espectro de IV (KBr) da *N*-{(1*E*)-[5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44d**)



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da *N*-{(1*E*)-[5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44d**)



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da *N*-{(1*E*)-[5-(piperidin-1-ilmetil)furan-2-il]metilideno}piridina-2-carboidrazida (**44d**)