

LORENA LESSA MENDES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIBACTERIANA,
NEMATICIDA E FITOTÓXICA DE 2,5-DICETOPIPERAZINAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2018

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

M538s
2018
Mendes, Lorena Lessa, 1991-
Síntese e avaliação das atividades antibacteriana,
nematicida e fitotóxica de 2,5-dicetopiperazinas : . / Lorena
Lessa Mendes. – Viçosa, MG, 2018.
xi, 197 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndices.

Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 86-90.

1. Ugi, Reação de. 2. Isonitrilas. 3. Dicetopiperazinas.
4. Compostos heterocíclicos - Síntese. I. Universidade Federal de
Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação
em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.59

LORENA LESSA MENDES

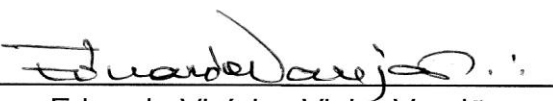
**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIBACTERIANA,
NEMATOCIDA E FITOTÓXICA DE 2,5-DICETOPIPERAZINAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 19 de fevereiro de 2018.


Sergio Antonio Fernandes


Patrícia Fontes Pinheiro


Eduardo Vinícius Vieira Varejão
(Orientador)

Dedico este trabalho a Deus, aos meus pais Penha e Sebastião, ao meu irmão Ariel e ao meu namorado Vinicius.

AGRADECIMENTOS

A Deus e Nossa Senhora por terem me dado força, saúde e me ajudado em mais esta etapa da minha vida.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química pela oportunidade.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Aos meus Pais e ao meu irmão por todo incentivo, amor, e confiança.

Ao meu namorado Vinícius por todo carinho, atenção, compreensão e apoio.

Ao Professor Eduardo Vinícius Vieira Varejão pela orientação, confiança e paciência.

Ao Professor Sergio pelo apoio e colaboração.

Ao técnico José Luiz Pereira pela aquisição dos espectros de Massas.

Ao técnico Márcio pela aquisição dos espectros de Infravermelho.

À técnica Cristiane pela aquisição dos espectros de RMN e pela amizade.

À Jodieh por todo ensinamento e amizade ao longo desses anos.

Às minhas estagiárias, Laura e Victória por toda ajuda.

Ao Dr. Markus Kohlhoff, do Instituto Renê Rachou, pela realização das análises por Espectrometria de Massas de Alta Resolução.

Ao Professor Felipe Terra Martins, da Universidade Federal de Goiás, pelas análises por Difração de Raios X.

À Bianca de Lana Sousa e ao Professor Hilário Cuquetto Mantovani, do Departamento de Microbiologia da UFV pela realização dos testes antibacterianos.

À Andressa Rodrigues Fonseca e à Professora Dalila Sêni Buonicontro, do Departamento de Fitopatologia da UFV pela realização dos testes nematocida.

Aos colegas do LASA, Isabella, Gabriella, Dayana, Fernanda, Simone, Jaíne, Liss, Maria Cecília, Anni, Alex, Guilherme, Júnior e Ueveton pelo convívio e contribuições.

Às colegas de outros laboratórios, Michelle, Ingredy, Poliana e Ana Paula pelas contribuições e amizade.

À família Mendes por todo carinho, orações e atenção.

Às minhas amigas Flávia e Fabíola por estarem sempre torcendo por mim.

BIOGRAFIA

Lorena Lessa Mendes, filha de Penha da Silva Lessa Mendes e Sebastião Mendes da Silva Filho, nasceu em Viçosa, Minas Gerais, em 02 de dezembro de 1991.

Em 2012, ingressou no curso de Bacharelado em Química na Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em janeiro de 2016.

Durante este período foi bolsista de Iniciação Científica do Programa Institucional de Bolsas PIBIC/CNPq por dois anos, desenvolvendo pesquisas nas áreas de Síntese Orgânica e Química de Produtos Naturais no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA).

Em março de 2016 ingressou no Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química Orgânica, em nível de Mestrado na Universidade Federal de Viçosa. Desenvolveu pesquisas em Síntese Orgânica no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) e em fevereiro de 2018 submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

CONTEÚDO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE ESQUEMAS	vii
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT.....	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. 2,5-Dicetopiperazinas.....	2
1.2. Importância de novos compostos com propriedades biológicas.....	7
2. MATERIAIS E MÉTODOS	9
2.1. Metodologias Gerais	9
2.2. Procedimentos Sintéticos	10
2.2.1. Síntese das Formamidas (01) e (02).....	10
2.2.2. Síntese das Isonitrilas (03) e (04).....	12
2.2.3. Procedimento geral para a síntese das 2,5-dicetopiperazinas	16
2.2.4. Procedimento para a síntese de 2,5-dicetopiperazinas hidroxiladas (23, 24 e 25).....	35
2.3. Procedimento para obtenção dos espectros de Massas de Alta Resolução	40
2.4. Procedimento para Obtenção das Estruturas de Raios X	40
2.5. Atividades Biológicas	42
2.5.1. Avaliação da atividade Fitotóxica	42
2.5.2. Avaliação da atividade Antimicrobiana	44
2.5.3. Avaliação da atividade Nematicida	44
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1. Procedimentos Sintéticos	46
3.1.1. Síntese das Formamidas e das Isonitrilas	46
3.1.2. Síntese das 2,5-dicetopiperazinas	59
3.2. Estruturas de Raios X.....	77
3.2. Testes Biológicos	80
3.2.1. Avaliação da Atividade Fitotóxica	80
3.2.2. Avaliação da atividade Antibacteriana	82
3.3.3. Avaliação da atividade Nematicida.....	83
4. CONCLUSÃO	85
6. REFERÊNCIAS.....	86
7. APÊNDICE	91

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Condensação entre dois aminoácidos para formação do anel 2,5-dicetopiperazínico.	2
Figura 2: Exemplos de 2,5-dicetopiperazinas isoladas de (a) fungos; (b) Bactérias e (c) Mamíferos.	3
Figura 3: Pontos susceptíveis a modificações estruturais no anel 2,5-DCP.	3
Figura 4: 2,5-dicetopiperazina obtida pela condensação entre aminoácidos naturais. ...	4
Figura 5: Exemplos de 2,5-dicetopiperazinas que apresentam atividades (1) antibacteriana; (2) antifúngica; (3) antiviral; (4) fitotóxica e (5) citotóxica.	6
Figura 6: Exemplos de medicamentos contendo o núcleo 2,5-DCP.	7
Figura 7: Estruturas dos compostos sintetizados e seus respectivos rendimentos.	39
Figura 8: Cristais obtidos para o composto 19.	41
Figura 9: Fotos do ensaio biológico (a) Controle positivo para o experimento feito com sementes de pepino. (b) Controle negativo para o experimento feito com sementes de pepino. (c) Controle positivo para o experimento feito com sementes de sorgo. (d) Controle negativo para o experimento feito com sementes de sorgo.	43
Figura 10: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da <i>N</i> -(4-clorofenil)formamida (01).	48
Figura 11: Mapa de contorno COSY para a <i>N</i> -(4-clorofenil)formamida (01).	49
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da <i>N</i> -(4-clorofenil)formamida (01).	50
Figura 13: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da <i>N</i> -(4-clorofenil)formamida (01).	52
Figura 14: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da <i>N</i> -(4-clorofenil)formamida (01).	53
Figura 15: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da <i>N</i> -(4-clorofenil)isonitrila (03).	55
Figura 16: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da <i>N</i> -(4-clorofenil)isonitrila (03). ...	56
Figura 17: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da <i>N</i> -(4-clorofenil)isonitrila (03). ...	57
Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da <i>N</i> -(4-clorofenil)isonitrila (03).	58
Figura 19: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) da 2,5-dicetopiperazina (16)...	61
Figura 20: Mapa de contorno COSY para o composto (16).	62
Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) da 2,5-dicetopiperazina (16). ...	64
Figura 22: Mapa de contorno HSQC para a 2,5-dicetopiperazina (16).	65
Figura 23: Mapa de contorno HMBC para a 2,5-dicetopiperazina (16).	66
Figura 24: Espectro de massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (16).	67
Figura 25: Espectro de infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (16).	68
Figura 26: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (19).	70
Figura 27: Mapa de contorno COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto (19).	71
Figura 28: Mapa de contorno NOESY (300 MHz, CDCl_3) do composto (19).	72
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (19).	73
Figura 30: Mapa de contorno HSQC do composto (19).	74
Figura 31: Mapa de contorno HMBC do composto (19).	75
Figura 32: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto (19).	76

Figura 33: Espectro no infravermelho (FT-IR ATR) do composto (19).....	77
Figura 34: Estrutura de Raios X para o composto 09.	79
Figura 35: Estruturas de Raios X para o composto 13 (isômeros R e S respectivamente).....	79
Figura 36: Estruturas de Raios X para o composto 14 (isômeros R e S respectivamente).....	79
Figura 37: Estruturas de raios X para o composto 19 (isômero R e S respectivamente).....	80

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema da Reação Multicomponente de Ugi.....	5
Esquema 2: Mecanismo proposto para a reação de formação da formamida.	46
Esquema 3: Síntese da <i>p</i> -clorofenilisonitrila a partir da <i>p</i> -clorofenilformamida. a) Et ₃ N, DCM, TCT, MO, 50 °C, 5 min. b) Ph ₃ P, I ₂ , Et ₃ N, DCM, t.a., 6h. c) <i>p</i> -TsCl, DABCO, MeCN, N ₂ , 0 °C → t.a., 8h. d) PhOPOCl ₂ , Et ₃ N, DCM, t.a., 1 h.	53
Esquema 4: Mecanismo proposto para a reação de formação do aduto de Ugi.	59
Esquema 5: Proposta mecanística para a formação do anel 2,5-dicetopiperazínico...60	
Esquema 6: Processo de fragmentação da molécula de <i>m/z</i> 502 para formar o pico em <i>m/z</i> 466.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação entre os valores de RMN de ¹ H e de ¹³ C reportados na literatura (500MHz, CDCl ₃) e os valores encontrados experimentalmente (300MHz, CDCl ₃).	51
Tabela 2: Constantes de celda e determinação estrutural por DRXM dos compostos...78	
Tabela 3: Efeito dos compostos sobre a germinação das sementes de pepino.....	81
Tabela 4: Efeito dos compostos sobre a germinação das sementes de sorgo.....	82
Tabela 5: Percentual de mortalidade de J2 tratados com 2,5-dicetopiperazinas	83
Tabela 6: Percentual de mortalidade de J2 tratados com 2,5-dicetopiperazinas	84

LISTA DE ABREVIATURAS

CDCl_3	Clorofórmio deuterado
$\text{DMSO-}D_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
J	Constante de acoplamento escalar
s	Simpleto
d	Dupleto
t	Tripleto
q	Quarteto
m	Multiplete
δ	Deslocamento químico
t.a.	Temperatura ambiente
Tf	Temperatura de fusão
P.T.	Prototropismo
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada ao espectrometria de massas
R_f	Fator de retenção
CCD	Cromatografia em camada delgada
IV	Infravermelho
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
P. A.	Para análise
v/v	Volume/volume

m/v	massa/volume
Å	Angström
DMSO	Dimetilsulfóxido
ppm	Partes por milhão
TEA	Trietilamina
TCT	Cloreto cianúrico
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
DMF	Dimetilformamida
AcOEt	Acetato de etila
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
FT-IR ATR	Attenuated Total Reflection–Fourier Transform Infrared (spectroscopy)

RESUMO

MENDES, Lorena Lessa, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2018. **Síntese e Avaliação das atividades antibacteriana, nematicida e fitotóxica de 2,5-dicetopiperazinas.** Orientador: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

Compostos com o núcleo 2,5-dicetopiperazínico são amplamente distribuídos na natureza. Essa classe de compostos tem sido isolada de fungos (*Alternaria alternata*), bactérias (*Bacillus subtilis*) e de mamíferos (identificadas em cérebros de macacos e de ratos, e no sistema nervoso central e no trato gastro intestinal de humanos) e podem apresentar atividades antibacteriana, antifúngica, antiviral, citotóxica e fitotóxica. As reações multicomponentes têm sido muito utilizadas nos últimos tempos, pois enquanto as sínteses convencionais ocorrem em várias etapas, havendo a necessidade de um consumo maior de reagentes e solventes, as reações multicomponentes são realizadas em um processo “one-pot”, levando a estruturas complexas em poucas etapas. O presente trabalho teve como objetivo sintetizar vários derivados contendo o núcleo 2,5-dicetopiperazínico por meio da reação multicomponente de Ugi e avaliar suas propriedades biológicas. Dezesete 2,5-dicetopiperazinas foram obtidas por reação entre diferentes aminas, aldeídos e isonitrilas com o ácido cloroacético, seguida por ciclização *via* reação S_N2 e os rendimentos variaram de 27 a 61%. As isonitrilas utilizadas foram obtidas por formilação de aminas seguida por desidratação das formamidas obtidas. Os compostos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹³C e ¹H, espectroscopia no Infravermelho e por espectrometria de massas. As substâncias sintetizadas foram avaliadas quanto aos seus efeitos antimicrobiano, na concentração de 5,0 μmol L⁻¹, nematicida, na concentração de 5,0 μmol L⁻¹ e herbicida, na concentração de 250,0 pmol L⁻¹. Entretanto, nenhum dos compostos testados apresentou atividade, o que pode ser devido à baixa concentração em que foram avaliadas em função da baixa solubilidade nas soluções aquosas utilizadas para os testes biológicos.

ABSTRACT

MENDES, Lorena Lessa, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2018. **Synthesis and Investigation of antibacterial, nematocidal and phytotoxic activities of 2,5-diketopiperazines.** Advisor: Eduardo Vinícius Vieira Varejão.

Compounds presenting the 2,5-diketopiperazinic core are widely distributed in nature. Such compounds have been isolated from fungi (e.g. *Alternaria alternata*), bacteria (e.g. *Bacillus subtilis*) and mammals (identified in brains of monkeys and rats, and in the central nervous system and gastrointestinal tract of humans). A series of 2,5-diketopiperazines have presented promising biological properties such as antibacterial, antifungal, antiviral, cytotoxic, and phytotoxic activities. Multicomponent reactions consist in one-pot procedures, requiring less consumption of reagents and solvents than conventional reactions and allowing for obtaining complex structures in few steps. The present work aimed to synthesize a series of 2,5-diketopiperazine by means of the Ugi multicomponent reaction, as well as to evaluate some of their possible biological properties. Seventeen 2,5-diketopiperazines were obtained in 27 to 61% yield by reacting different amines, aldehydes and isonitriles with chloroacetic acid, followed by cyclization *via* S_N2 reaction. The isonitriles employed in the multicomponent reaction were obtained by formylation of the corresponding amines followed by dehydration of the obtained formamides. The 2,5-diketopiperazines obtained were characterized by ¹³C and ¹H NMR spectroscopy, Infrared spectroscopy and mass spectrometry. The synthesized substances were evaluated for their antibacterial and nematocidal activities at 5,0 μmol L⁻¹, and for herbicidal activity at 250,0 pmol L⁻¹. However, none of the compounds tested showed activity, possibly due to their low solubility in the aqueous solutions used for the biological tests.

1. INTRODUÇÃO

A agricultura é de grande importância na economia de um país, uma vez que o crescimento da produtividade agrícola é fundamental para o desenvolvimento do mesmo (GOLLIN *et al.*, 2002). Os benefícios da agricultura têm sido os mais diversificados. Antes da existência da agricultura, o estilo de vida do produtor/caçador favoreceu cerca de 4 milhões de pessoas em todo o mundo, a agricultura moderna favorece agora 6.000 milhões de pessoas (TILMAN *et al.*, 2002).

Nas próximas décadas, a população global pode chegar a 9 bilhões de pessoas, um valor bem maior do que no presente, havendo necessidade de aumento de 70 a 100% na produção agrícola. Aumentar a produção de alimentos e sustentá-la neste nível, sem comprometer a integridade ambiental e a saúde pública, constitui um grande desafio (TSCHARNTKE *et al.*, 2012).

Os agroquímicos apresentaram consistentemente o seu valor no aumento da produtividade agrícola global, reduzindo as doenças endêmicas transmitidas por insetos e protegendo/restaurando plantações, florestas, casas e fibras (ECOBICHON, 2000). O termo agroquímico se refere a compostos, naturais ou sintéticos, que atuam sobre pragas agrícolas. Segundo sua finalidade, os agroquímicos são divididos como acaricidas (destinados ao controle de ácaros), fungicidas (destinados, principalmente, a eliminar fungos tanto nas culturas quanto nas sementes), herbicidas (destinados a eliminar ou impedir o crescimento de ervas daninhas, são normalmente utilizados para substituir a capina manual), inseticidas (destinados a eliminar insetos), raticidas (destinados a eliminar ratos, marmotas, toupeiras, esquilos e camundongos) e nematicidas (destinados a eliminar nematoides) (VELASCO & CAPANEMA, 2006).

Os agroquímicos são mais valorizados nos países em desenvolvimento, principalmente aqueles em regiões tropicais que procuram entrar na economia global, fornecendo frutas e vegetais frescos fora de época para países em climas mais temperados. Essas nações em desenvolvimento estão se tornando

de grande interesse para o mundo, sendo capazes de aumentar as suas produções agrícolas em duas ou até mesmo três vezes a cada ano. No entanto, esses objetivos não podem ser alcançados sem o uso crescente de agroquímicos, principalmente inseticidas, herbicidas e fungicidas (ECOBICHON, 2001). Entretanto, o uso repetitivo de agroquímicos sintéticos ao longo dos anos vem resultando no desenvolvimento de resistência em populações de pragas e causando problemas ambientais (WANG *et al.*, 2013). Sendo assim há a necessidade da busca por novos compostos químicos com potenciais para serem utilizados como agroquímicos.

1.1. 2,5-Dicetopiperazinas

2,5-dicetopiperazinas (2,5-DCP) constituem uma classe de compostos heterocíclicos cujos representantes mais simples são biossinteticamente produzidos pela condensação e ciclização de dois resíduos de aminoácidos (Figura 1) (EL-GENDY & RATEB, 2015).

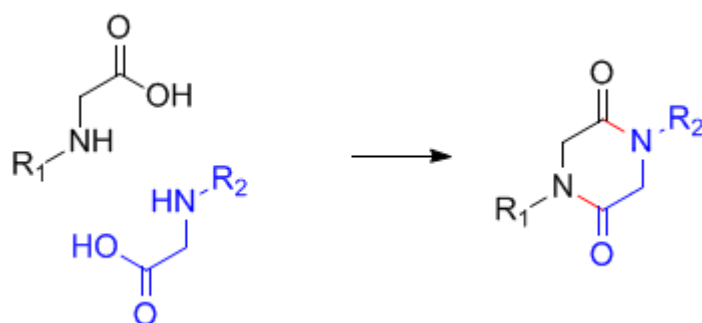


Figura 1: Condensação entre dois aminoácidos para formação do anel 2,5-dicetopiperazínico.

Amplamente distribuídos na natureza, as 2,5-DCPs tem sido isoladas de fungos, como por exemplo, *Alternaria alternata*, de bactérias, como a *Bacillus subtilis* e de mamíferos, tendo sido identificadas em cérebros de macacos e de ratos, no sistema nervoso central e no trato gastro intestinal de humanos (PERZBORN *et al.*, 2013). Exemplos desses compostos estão apresentados na Figura 2.

As 2,5-dicetopiperazinas podem ser obtidas também como produtos de degradação de polipeptídeos, principalmente em alimentos processados e

bebidas, como no caso do aspartame (PATTANAARGSON *et al.*, 2001). Elas podem ser obtidas também a partir da decomposição de fármacos, como no caso da amoxicilina (LAMM *et al.*, 2009).

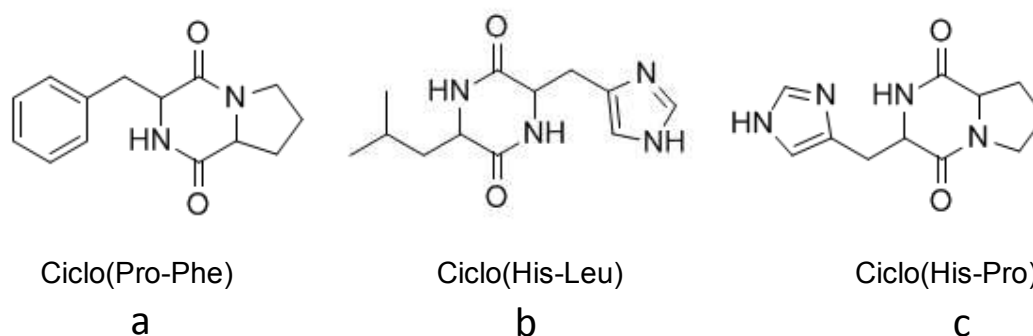


Figura 2: Exemplos de 2,5-dicetopiperazinas isoladas de (a) fungos; (b) Bactérias e (c) Mamíferos.

Essa classe de compostos naturais possui a capacidade de se ligar a uma ampla variedade de receptores, além de outras características que fazem do anel 2,5-DCP uma estrutura básica importante para o desenvolvimento de novos fármacos. Entre essas propriedades, destaca-se a presença de quatro pontos do anel 2,5-DCP que podem ser quimicamente modificados através da introdução de diferentes grupos funcionais, o que permite a obtenção de uma gama de estruturas diferentes contendo o anel 2,5-DCP (BORTHWICK, 2012). A Figura 3 mostra esses quatro pontos susceptíveis a modificações.

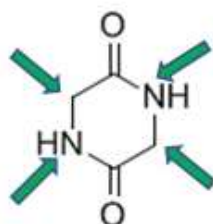


Figura 3: Pontos susceptíveis a modificações estruturais no anel 2,5-DCP.

2,5-dicetopiperazinas quirais podem ser sintetizadas a partir da combinação de α -aminoácidos prontamente disponíveis (Figura 4), e têm sido utilizadas como estruturas núcleo para construir bibliotecas em química combinatória (FISCHER, 2003). Avanços recentes de metodologias de síntese

em fase sólida tornaram esta classe de heterocíclicos ainda mais atrativa para a descoberta de fármacos.

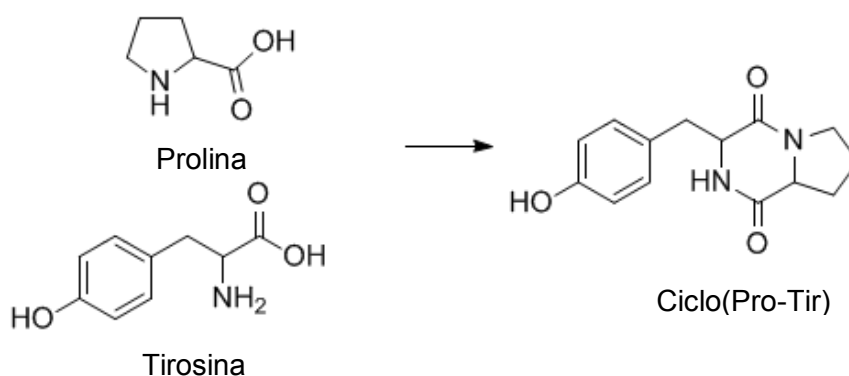
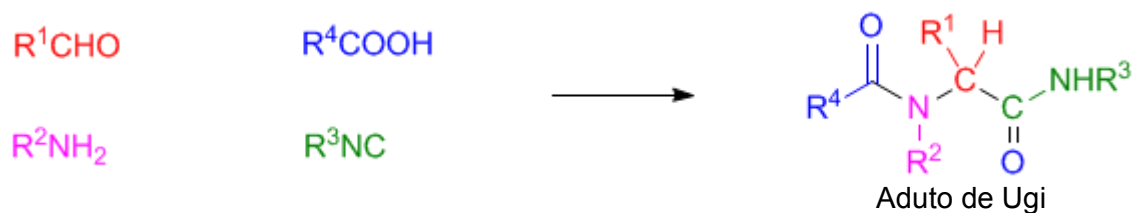


Figura 4: 2,5-dicetopiperazina obtida pela condensação entre aminoácidos naturais.

Podemos citar como um desses avanços as reações multicomponentes, pois apresentam alto poder exploratório, vantagens em relação à reprodutibilidade, rendimento e tempo reacional, além da economia de átomos e a diminuição da utilização de solventes (DÖMLING & UGI, 2000). Enquanto as sínteses convencionais ocorrem em várias etapas, havendo a necessidade de um consumo maior de reagentes e solventes, pois se torna necessário o isolamento e a purificação dos intermediários obtidos, as reações multicomponentes constituem em um processo “*one-pot*”, onde três ou mais reagentes são adicionados a um sistema reacional para formar produtos que abrangem as principais características de cada um dos reagentes (DÖMLING, 2006).

Um dos avanços que permite a síntese de dicetopiperazinas é a utilização da reação multicomponente de Ugi (HULME *et al.*, 1998). Esta reação proporciona uma opção a mais para obter o precursor acíclico, parecido com o intermediário formado pela condensação de aminoácidos. Esta reação se dá através da condensação entre um aldeído, uma amina, um ácido carboxílico e uma isonitrila, e produz uma espécie análoga a um dipeptídeo, denominada aduto de Ugi (Esquema 1) (ROGERIO *et al.*, 2016). Essa metodologia oferece algumas vantagens em relação à reação clássica (condensação de aminoácidos), pois ela proporciona acesso a uma maior diversidade química, uma vez que seus reagentes são amplamente disponíveis comercialmente. Além disso, a obtenção das dicetopiperazinas via reação de

Ugi pode ser feita “one pot” e sem o uso de reagentes de proteção, economizando tempo e reagentes (BORTHWICK, 2012).



Esquema 1: Esquema da Reação Multicomponente de Ugi.

Obtido o aduto de Ugi, as 2,5-DCPs podem ser obtidas por diferentes tipos de reações de ciclização como, por exemplo, a reação via intermediário *N*-acilimínio, reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), reação de adição de Michael, entre outras (BORTHWICK, 2012).

Vários estudos já foram feitos a fim de se descobrirem as propriedades biológicas apresentadas pelas 2,5-dicetopiperazinas, dentre as quais podemos citar antibacteriana (EL-GENDY & RATEB, 2015), antifúngica (ADIBI *et al.*, 2017), antiviral (SINHA *et al.*, 2004), fitotóxica (ZHANG *et al.*, 2015) e citotóxica (LIAO *et al.*, 2016), exemplos de compostos que apresentam tais atividades estão apresentados na Figura 5. Devido a esta gama de atividades apresentadas pelas 2,5-dicetopiperazinas, as indústrias agroquímicas e farmacêuticas possuem grande interesse por esta classe de compostos.

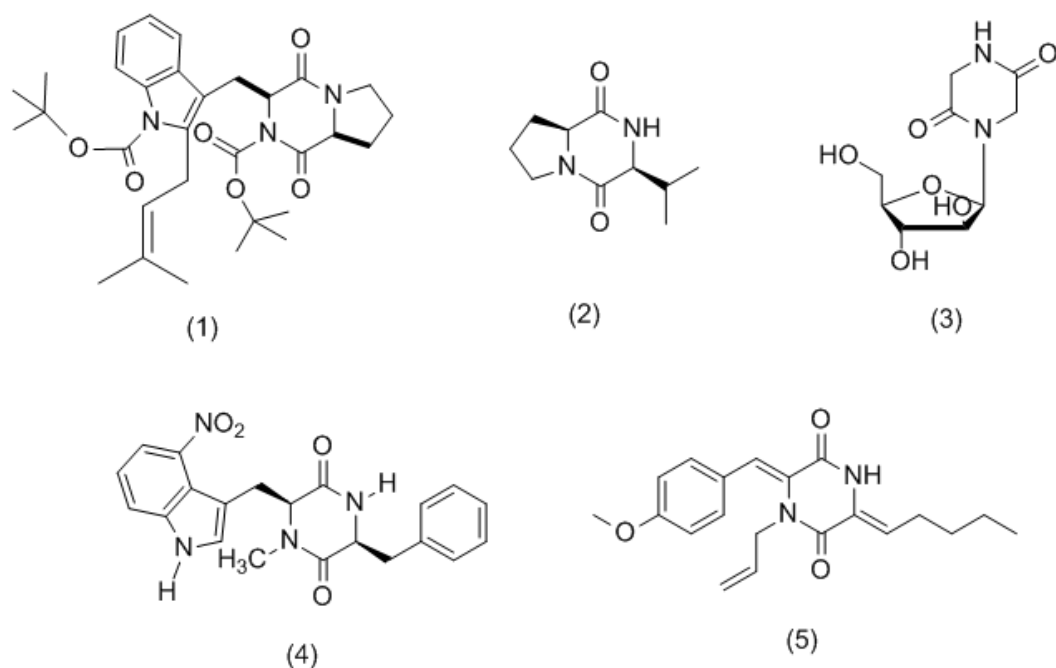


Figura 5: Exemplos de 2,5-dicetopiperazinas que apresentam atividades (1) antibacteriana; (2) antifúngica; (3) antiviral; (4) fitotóxica e (5) citotóxica.

Três medicamentos contendo o núcleo 2,5-dicetopiperazínico entraram no mercado (Figura 6). Tadalafil (Cialis) (DAUGAN *et al.*, 2003) foi desenvolvido para o tratamento da disfunção erétil. Retosiban (LIDDLE *et al.*, 2008) e Epelsiban (BORTHWICK *et al.*, 2012) foram desenvolvidos como antagonistas de oxitocina para o tratamento de parto prematuro e ejaculação precoce em homens, respectivamente. Além disso, Aplaviroc (MAEDA *et al.*, 2004) foi desenvolvido para o tratamento da infecção pelo HIV e avançou para ensaios clínicos, mas foi interrompido devido a preocupações com toxicidade hepática.

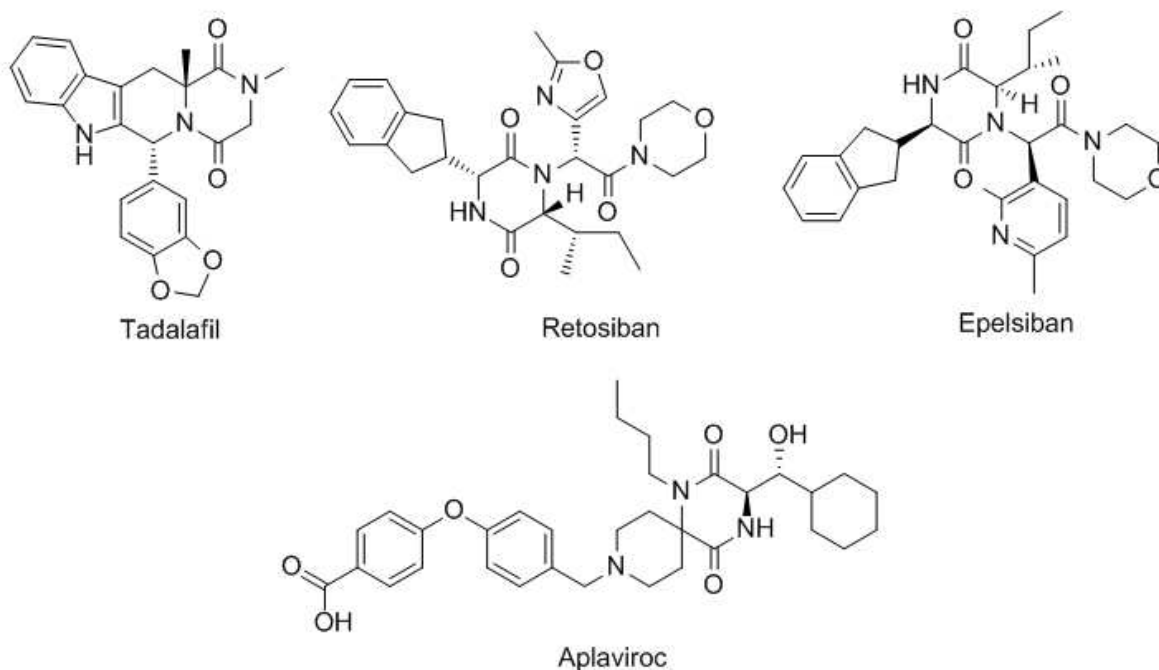


Figura 6: Exemplos de medicamentos contendo o núcleo 2,5-DCP.

1.2. Importância de novos compostos com propriedades biológicas

É de grande importância nos dias de hoje a descoberta de novos compostos que possuam as mais variadas propriedades biológicas, porque os organismos pragas adquirem resistência às drogas utilizadas para seu controle ao longo do tempo (CURUTIU *et al.*, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) informou que as bactérias estão mais resistentes aos antibióticos conhecidos, e que por este motivo, as opções de tratamento estão cada vez menores. O desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos (ARB) está ligado ao tipo de antibiótico e à espécie bacteriana, o que resulta na necessidade urgente de novos medicamentos para o tratamento das bactérias resistentes (BARANCHESHME & MUNIR, 2018).

Com a crescente produção de alimentos para uma população global em expansão, o controle da erva daninha, patógenos e pragas de insetos que competem por esse alimento continua sendo uma necessidade constante. No entanto os requisitos ambientais, toxicológicos e regulamentares são cada vez

mais rigorosos e limitam ainda mais os tipos de produtos adequados como futuras opções de controle dessas pragas. Da mesma forma, a resistência continua a se desenvolver em uma variedade crescente de ervas, patógenos e pragas de insetos devido à repetitiva aplicação dos agentes de controle que visam essas pragas ao longo dos anos. Como tal, a descoberta e o desenvolvimento de ferramentas de controle de pragas novas, efetivas e acessíveis continuam sendo metas importantes (SPARKS *et al.*, 2017).

Os nematóides da habitação do solo são responsáveis por danos significativos nas culturas e perda de rendimento na produção agrícola. Além disso, muitos produtos nematicidas atuais estão sob pressão regulatória devido a uma série de questões toxicológicas e ambientais, portanto, a descoberta e o desenvolvimento de novos nematicidas altamente eficazes contra a praga alvo, e que apresentam novos modos de ação e atendem às exigências sociais de segurança para os seres humanos e o meio ambiente são essenciais na defesa das culturas (LAHM *et al.*, 2017).

Sendo assim, esse trabalho teve como objetivo sintetizar uma série de compostos contendo o núcleo 2,5-dicetopiperazínico e testar suas propriedades biológicas antibacteriana, nematicida e fitotóxica.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Metodologias Gerais

Os solventes, Acetato de etila, hexano, metanol e etanol da marca Vetec utilizados neste trabalho foram de grau analítico.

Para secagem do metanol, 2,5 g de magnésio em pó, 0,25 g de iodo molecular, 50 mL de MeOH e capsulas de porcelana foram transferidos para um balão de fundo redondo de 500 mL. A mistura foi mantida sob refluxo até seu descoloramento (aproximadamente 1 h). Em seguida, foram adicionados 250 mL de MeOH, mantendo-se o refluxo por mais 2 h. O solvente foi destilado e armazenado sob peneira molecular de 3 Å em frasco âmbar sob atmosfera de nitrogênio. A anilina utilizada nas reações teve a água residual removida utilizando 1% (m/v) de CaH_2 em refluxo por 12 h, destilada e armazenada sob peneira molecular de 3 Å em frasco âmbar e guardada no freezer. O Benzaldeído utilizado nas reações foi purificado por meio da dissolução em acetato de etila [1:5 (v/v)], seguida por lavagem com igual volume de solução saturada de Na_2CO_3 (3 X). A fase orgânica foi seca com Mg_2SO_4 , concentrada sob pressão reduzida e o benzaldeído foi armazenado sob atmosfera de nitrogênio.

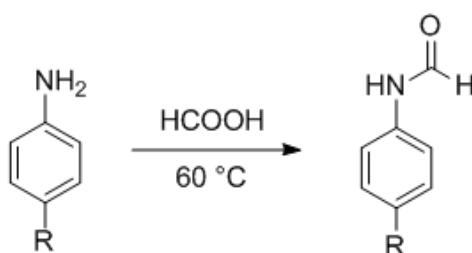
Para as análises por cromatografia em camada delgada (CCD) analítica foram utilizadas placas de sílica gel 60 G-F254 de 0,25 mm de espessura. As placas de CCD foram reveladas primeiramente em câmara de luz UV e em seguida, utilizando solução de vanilina. A solução de vanilina foi preparada utilizando 50 mL de EtOH, 500 mg de vanilina e 2 mL de ácido sulfúrico concentrado.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelhos MQAPF-301. Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro VARIAN 660-IR com acessório PIKE Gladi ATR. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 utilizando clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterados. Os espectros foram referenciados utilizando os sinais residuais dos solventes e os deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm. Os espectros de Massas

foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química- UFV. O aparelho de micro-ondas utilizado em umas das reações da isonitrila foi o DISCOVER SYSTEM 908005 do laboratório de Química Supramolecular e Biomimética do Departamento de Química- UFV.

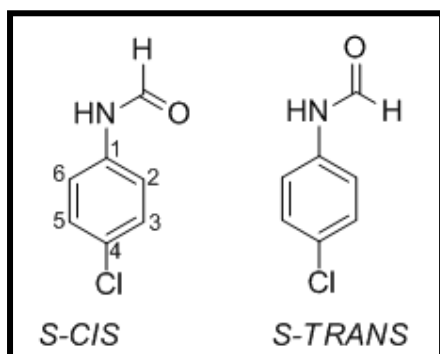
2.2. Procedimentos Sintéticos

2.2.1. Síntese das Formamidas (01) e (02)

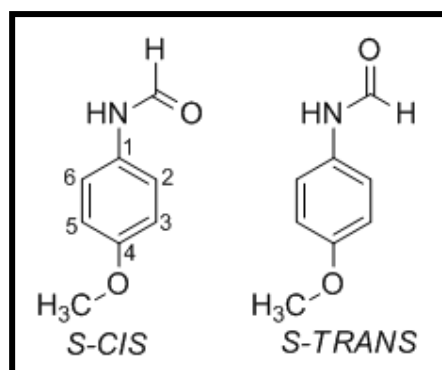


- (01) R = Cl
 (02) R = OCH₃

Em um balão de fundo redondo pesou-se a amina correspondente (20 mmol), em seguida adicionou-se o ácido fórmico (80 mmol) e deixou sob agitação a 60 °C por cerca de 3 h. Ao término da reação, colocou-se o balão em banho de gelo até que ocorresse seu resfriamento. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação e adicionou 10 mL de acetato de etila, a mistura orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 X 10 mL), em seguida foi seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos (01) e (02) foram obtidos com rendimentos de 80% e 67 %, respectivamente (BANDGAR *et al.*, 2011).



01



02

Dados referentes ao composto 01:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 99,3 - 100,0 °C

CCD: Rf= 0,21 (hexano- AcOEt 3:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 3059; 3256; 1667; 1597; 870; 817; 762; 610; 400.

s-cis: s-trans = 59: 41

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 8,66 (s; 1H; HC=O *s-trans*); 8,35 (s; 1H; HC=O *s-cis*); 7,81 (s; 1H; NH *s-trans*); 7,74 (s; 1H; NH *s-cis*); 7,50 (d; J=9,0 Hz; 2H; H2 e H6 *s-cis*); 7,04 (d; J= 9,0 Hz; 2H; H2 e H6 *s-trans*); 7,32 (d; J=9,0 Hz; 2H; H3 e H5 *s-trans*); 7,28 (d; J=9,0 Hz; 2H; H3 e H5 *s-cis*).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 162,7 (C=O *s-trans*); 159,2 (C=O *s-cis*); 135,4 (C1 *s-trans*); 135,3 (C1 *s-cis*); 130,7 (C4); 129,8 (C2 e C6 *s-trans*); 129,1 (C2 e C6 *s-cis*); 121,3 (C3 e C5 *s-cis*); 120,0 (C3 e C5 *s-trans*).

EM, m/z (%): 155 ([M⁺]; C₇H₆CINO; 61); 157 ([M⁺²]; 20); 127 (100); 100 (23); 92 (38); 65 (40).

Dados referentes ao composto 02:

Característica: sólido marrom

Temperatura de fusão: 75,7 - 77,1 °C

CCD: Rf= 0,38 (hexano-AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 3048; 1652; 1549; 1505; 1455; 1231; 1181; 1027; 806; 696.

s-cis: s-trans = 53: 47

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 8,49 (s; 1H; HC=O *s-trans*); 8,29 (s; 1H; HC=O *s-cis*); 7,75 (s; 1H; NH *s-trans*); 7,26 (s; 1H; NH *s-cis*); 7,44 (d; J=9,0 Hz; 2H; H2 e H6 *s-cis*); 7,04 (d; J= 9,0 Hz; 2H; H2 e H6 *s-trans*); 6,88 (d; J=9,0 Hz; 2H; H3

e H5 *s-trans*); 6,85 (d; $J = 9,0$ Hz; 2H; H3 e H5 *s-cis*); 3,79 (s; 3H; CH₃ *s-trans*); 3,77 (s; 3H; CH₃ *s-cis*).

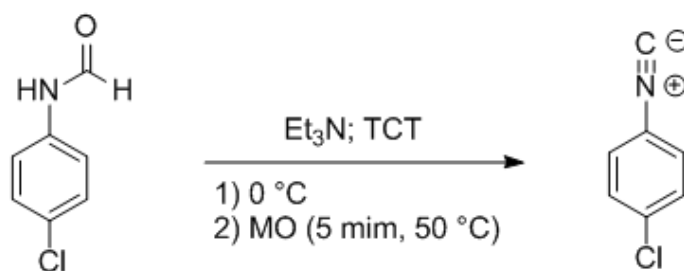
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 163,3 (C=O *s-trans*); 159,1 (C=O *s-cis*); 157,6 (C4 *s-trans*); 156,6 (C4 *s-cis*); 130,0 (C1 *s-cis*); 129,6 (C1 *s-trans*); 121,8 (C2 e C6 *s-cis*); 121,5 (C2 e C6 *s-trans*); 114,9 (C3 e C5 *s-trans*); 114,2 (C3 e C5 *s-cis*); 55,5 (CH₃ *s-trans*); 55,4 (CH₃ *s-cis*).

EM, m/z (%): 151([M⁺]; C₈H₉NO₂; 78); 108 (100); 80 (68); 52 (57).

2.2.2. Síntese das Isonitrilas (03) e (04)

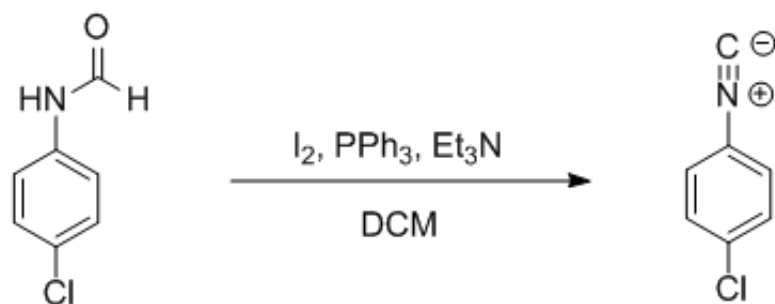
Para a síntese das isonitrilas, foram avaliadas quatro metodologias utilizando diferentes agentes de desidratação e a *N*-(4-clorofenil)formamida, a fim de avaliar a melhor metodologia para se obter tais compostos, essas estão descritas a seguir :

2.2.2.1. Síntese da Isonitrila utilizando 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (cloreto cianúrico)



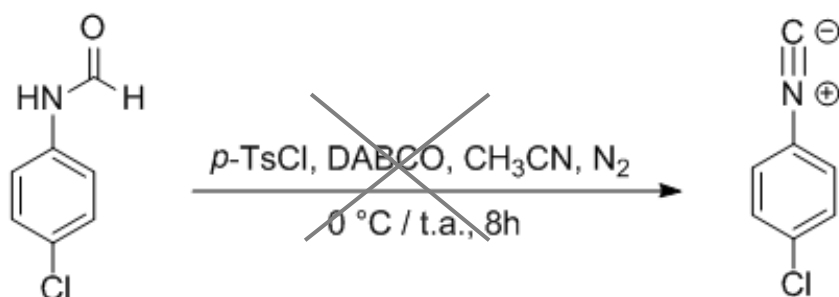
Em um tubo VESSEL pesou-se a *N*-(4-clorofenil)formamida (78,29 mg; 0,5 mmol), colocou-se o tubo em um banho de gelo e adicionou-se 1 mL de Et₃N, deixando-se a mistura sob agitação por alguns minutos até que houvesse dissolução total dos reagentes. Em seguida, adicionou-se o TCT (279,4 mg; 1,5 mmol), a mistura reacional foi mantida em agitação por 15 min e em seguida o material foi submetido a irradiação por micro-ondas por 5 min a 50 °C (150 W). Não foi possível obter o consumo total do material de partida para esta metodologia mesmo mantendo a reação por mais tempo no micro-ondas, o que levou a um rendimento de 10% (PORCHEDDU *et al.*, 2005).

2.2.2.2. Síntese da Isonitrila utilizando complexo iodo-trifenilfosfina



Em um balão de duas vias de 25 mL foram adicionados a formamida (37) (466,74 mg; 1mmol), 3 mL de DCM anidro e em seguida iodo molecular (380,7 mg; 1,5 mmol). O material foi mantido sob agitação por 15 min em temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionada PPh₃ (1,18 mg; 1,5 mmol) e a mistura mantida sob agitação por mais 15 min. Et₃N (1,25 mL; 3 mmol) foi adicionada lentamente e a reação foi mantida sob agitação por 6 h. Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, seguido por adição de 15 mL de DCM e lavagem da fase orgânica com solução saturada de tiosulfato de sódio (2 X 15 mL), água destilada (45 mL) e em seguida com solução salina 0,9% (m/v). À fase orgânica foi adicionado sulfato de magnésio para remoção da água residual, em seguida foi filtrado e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel flash utilizando hexano:éter (1:1 v/v) como fase móvel. O produto (03) foi obtido na forma um sólido com 48 % de rendimento (WANG *et al.*, 2015).

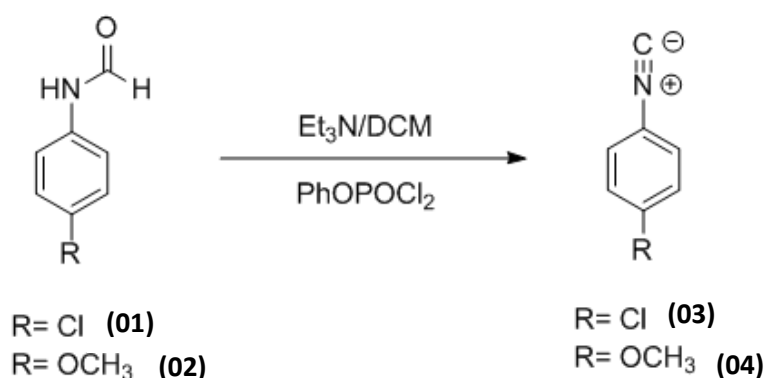
2.2.2.3. Síntese da isonitrila utilizando 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano, acetonitrila e cloreto de *p*-toluenossulfonila



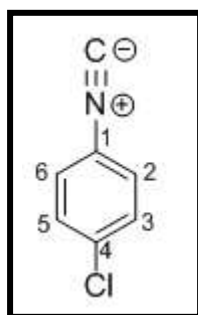
Em um balão contendo *N*-(4-clorofenil)formamida (1 equivalente) foram adicionados 1,5 mL de CH₃CN sob agitação e em banho de gelo a 0°C, em

seguida, deixou-se o sistema sob atmosfera inerte e adicionou-se 2 equivalentes de 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO) e 2 equivalentes de cloreto de *p*-toluenossulfonila (*p*-TsCl), passados 15 min da adição do DABCO e do *p*-TsCl, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida em temperatura ambiente. Após 8h, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, lavada com 30 mL de solução salina e extraída com acetato de etila (2 X 40 mL). Em seguida, a fase orgânica foi extraída com 50 mL de solução 1 molL⁻¹ de HCl, 50 mL de solução saturada de NaHCO₃, e, por último, com 50 mL de solução salina 0,9% (m/v). O produto não foi obtido em nenhuma das tentativas realizadas (GUCHHAIT *et al.*, 2013).

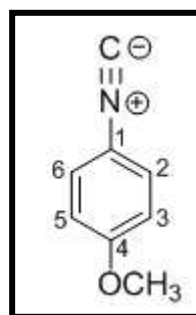
2.2.2.4. Síntese das Isonitrilas (03) e (04) utilizando diclorofosfato de fenila



A formamida (2,0 mmol) foi pesada em balão de fundo redondo de 25 mL. Em um bequer, foram preparados 2 mL de solução Et₃N / DCM (1:1 v/v) que foi então transferida para o balão contendo a formamida. A mistura foi deixada sob agitação até que todo material de partida estivesse solúvel. Em seguida, a mistura foi colocada em banho de gelo e foi adicionado o PhOPOCl₂ (360 μL; 2,4 mmol) gota a gota, mantando-se a agitação por cerca de 1 h em temperatura ambiente. Após a reação se completar, foram adicionados 30 mL de solução salina 0,9 % (m/v), o material foi transferido para funil de separação de 250 mL onde foi extraído com acetato de etila (3 X 50 mL). A fase orgânica foi então lavada com HCl 1 mol L⁻¹ (50 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL) e finalmente com solução salina 0,9 % (m/v) (50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos (03) e (04) foram obtidos com 91% e 89% de rendimento, respectivamente (KOBAYASHI *et al.*, 2011).



03



04

Dados referentes ao composto 03:

Característica: sólido marrom

CCD: Rf= 0,83 (hexano-AcOEt 3:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 3091; 2123; 1592; 826; 736; 596; 510.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,38 (d; J= 9,0 Hz, 2H, H2 e H6); 7,32 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H3 e H5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,4 (CN); 135,4 (C4); 129,8 (C2 e C6); 127,6 (C3 e C5); 125,0 (C1).

EM, m/z (%): 137 ([M⁺]; C₇H₄ClN; 100); 139 ([M⁺²]; 33) 102 (76); 75 (31); 50 (20).

Dados referentes ao composto 04:

Característica: líquido marrom

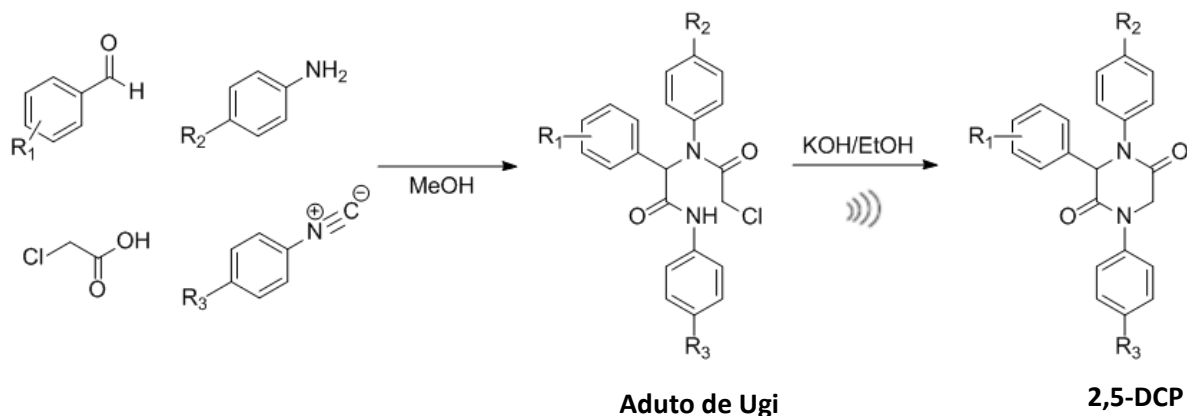
CCD: Rf= 0,79 (hexano-AcOEt 2:1 v/v)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,31 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H2 e H6); 6,87 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H3 e H5); 3,81 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 162,5 (CN); 159,8 (C4); 127,7 (C2 e C6); 119,5 (C1); 114,5 (C3 e C5); 55,6 (CH₃).

EM, m/z (%): 133 ([M⁺]; C₈H₇NO; 93); 103 (58); 90 (100); 76 (46); 63 (85); 50 (56).

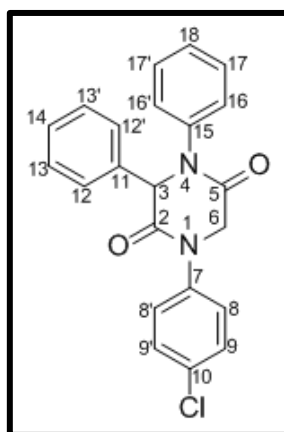
2.2.3. Procedimento geral para a síntese das 2,5-dicetopiperazinas



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados o aldeído (4 mmol), 1 mL de MeOH anidro, a anilina (4 mmol) e peneira molecular. A mistura foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 1 h para formação do íon imínio. Após este tempo, adicionou-se ao balão uma solução de ácido cloroacético (4 mmol) em 1 mL de MeOH anidro e, em seguida, uma solução da isonitrila (4 mmol) em 1 mL de MeOH anidro. A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 h. Ao término da reação (monitorada por CCD), os sólidos obtidos foram filtrados sob pressão reduzida, lavados com hexano gelado e submetidos a etapa de ciclização sem purificação prévia. Para tal, os sólidos obtidos foram dissolvidos em 7 mL de EtOH e mantidos sob agitação até completa dissolução. Solução de KOH (1,1 equivalente) em 1 mL de EtOH foi transferida para o balão. A mistura foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 10 min e submetida a banho de ultrassom por 30 min. Ao término da reação (monitorada por CCD), o precipitado foi filtrado sob pressão reduzida, lavado com água destilada e seco em estufa a 50 °C por 2 h (MARCACCINI *et al.*, 2001).

Todos os compostos foram caracterizados por EM, IV e RMN de ^1H e de ^{13}C . Quatro das 2,5-dicetopiperazinas pretendidas não foram obtidas, mesmo após sucessivas tentativas de ciclização. Os adutos de Ugi correspondentes (19, 20, 21 e 22) foram caracterizados e seus dados espectroscópicos seguem apresentados.

1-(4-Clorofenil)-3,4-difenil-2,5-dicetopiperazina (05)



05

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, e teve um rendimento global de 40%.

Dados referentes ao composto 05:

Característica: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 225,6 - 226,3 °C

CCD: Rf= 0,68 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1658; 1492; 1438; 1319; 756; 694; 518.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,40 (m, 14H, H-Ar); 5,66 (s, 1H, H3); 4,55 (d, 1H, J= 17,0 Hz, H6'); 4,34 (d, 1H, J= 17,0 Hz, H6'').

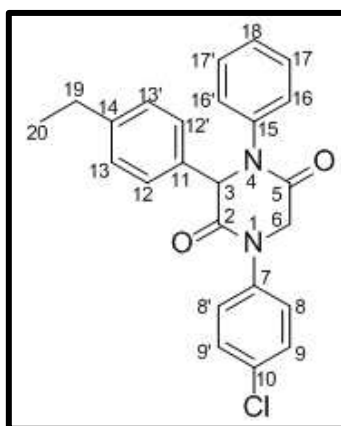
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,2 (C2); 164,7 (C5); 139,5 (C7); 138,2 (C15); 134,1 (C10); 132,9 (C-Ar); 129,5 (C-Ar); 129,4 (C-Ar); 129,3 (C-Ar); 129,0 (C-Ar); 127,4 (C-Ar); 126,0 (C-Ar); 125,8 (C-Ar); 124,8 (C-Ar); 68,0 (C3); 53,1 (C6).

EM, m/z (%): 376 ([M⁺]; C₂₂H₁₇ClN₂O₂; 23); 378 ([M⁺²]; 11) 181 (100); 228 (41); 138 (23); 104 (20); 77 (78); 51 (28).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 377,1057

Massa exata calculada: 376,0979 + 1,0078 (H) = 377,1057

1-(4-clorofenil)-3-(4-etilfenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (06)



06

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, e teve um rendimento global de 31%.

Dados referentes ao composto 06:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 210,5 - 212,3 °C

CCD: Rf= 0,72 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 2965; 1657; 1454; 1439; 1320; 818; 695; 518.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,44-7,22 (m, 13H, H-Ar); 5,62 (s, 1H, H3); 4,55 (d, J = 15 Hz, 1H, H6); 4,33 (d, J= 15 Hz, 1H, H6'); 2,67 (q, J = 9,0 Hz, 2H, H19); 1,25 (t, J = 9,0 Hz, 3H, H20).

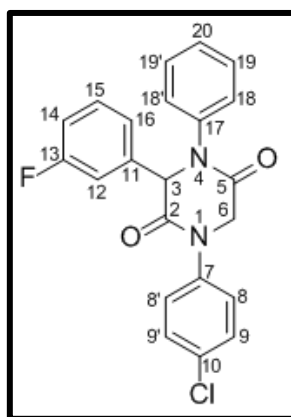
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,3 (C2); 164,8 (C5); 145,2 (C14); 139,6 (C15); 138,2 (C7); 132,8 (C10); 131,2 (C11); 129,3 (C-Ar); 129,2 (C-Ar); 128,9 (C13); 127,3 (C-Ar); 126,0 (C-Ar); 125,7 (C12); 124,8 (C-Ar); 67,8 (C3); 53,1 (C6); 28,4 (C19); 15,3 (C20).

EM, m/z (%): 404([M⁺]; C₂₄H₂₁ClN₂O₂; 21); 406 ([M²⁺]; 7) 256(45); 209(100); 131(30); 91(44); 77(99); 51(30).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 405,1372

Massa exata calculada: 404,1292 + 1,0078 (H) = 405,1370

1-(4-clorofenil)-3-(3-fluorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (07)



07

O produto foi submetido a recristalização para purificação. Em um frasco, solubilizou-se 20 mg do composto em acetato de etila, o mesmo foi colocado dentro de um béquer contendo hexano. Vedou-se o béquer e deixou-se em repouso até que houvesse a cristalização do composto. A água mãe foi removida com o auxílio de uma pipeta de Pasteur e os cristais foram lavados com hexano gelado. Foi obtido com um rendimento global de 32%.

Dados referentes ao composto 07:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 177,4 - 178,3 °C

CCD: Rf= 0,63 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1659; 1591; 1434; 1320; 1249; 854; 830; 764; 697; 517.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,46-7,21 (m, 12H, H- Ar); 7,11 (t, J= 9,0 Hz, 1H, H-Ar); 5,62 (s, 1H, H3); 4,53 (d, J= 17,0 Hz, 1H, H6'); 4,34 (d, J= 17,0 Hz, 1H, H6'').

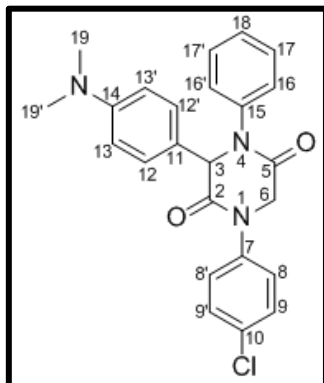
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164,6 (C2); 164,4 (C5); 163,3 (d, J=247,5 Hz, C13); 139,3 (C17); 138,0 (C7); 136,8 (C10); 136,7 (C18); 133,0 (C8); 131,1 (d, J= 8,3 Hz, C11); 129,4 (d, J= 5,3 Hz, C15); 127,5 (C20); 126,0 (C19); 124,8 (C9); 121,4 (d, J= 3,4 Hz, C16); 116,2 (d, J= 21 Hz, C14); 113,3 (d, J= 23,3 Hz, C12); 67,5 (C3); 53,0 (C6).

EM, m/z (%): 394 ([M⁺]; C₂₂H₁₆ClFN₂O₂; 22); 396 ([M²⁺]; 8) 246 (23); 199 (100); 138 (28); 104 (22); 77 (73); 51(27).

Massa exata obtida (M+H) m/z : 395,0963

Massa exata calculada: 394,0884 + 1,0078 (H) = 395,0962

1-(4-clorofenil)-3-(4-(dimetilamino)-fenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (08)



08

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação e teve um rendimento global igual a 43%.

Dados referentes ao composto 08:

Característica: sólido amarelo claro

Temperatura de fusão: 213,6 - 215,3 °C

CCD: Rf= 0,59 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1655; 1613; 1493; 1126; 806, 763; 691.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento *J*, integração, atribuição): 7,38-7,22 (m, 11H, H-Ar); 6,74 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, H13 e H13'); 5,53 (s, 1H, H3); 4,56 (d, *J*= 18 Hz, 1H, H6'); 4,31 (d, *J*= 18 Hz, 1H, H6''), 2,98 (s, 6H, H19 e H19').

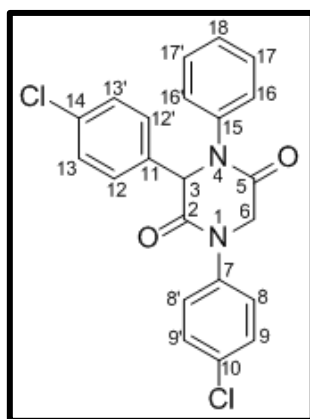
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 165,8 (C2); 164,9 (C5); 150,6 (C14); 139,7 (C15); 138,4 (C7); 132,7 (C10); 129,3 (C11); 129,2 (C18); 127,2 (C9); 126,7 (C17); 126,1 (C12); 124,8 (C8); 120,8 (C16); 112,7 (C13); 67,6 (C3); 53,1 (C6); 40,3 (C19 e C19').

EM, m/z (%): 419([M⁺]; C₂₄H₂₂ClN₃O₂; 100); 421 ([M⁺2]; 36) 271 (88); 223 (81); 161 (82); 134 (54); 77 (33).

Massa exata obtida (M+H) m/z : 420,1483

Massa exata calculada: 419,1401 + 1,0078 (H) = 420,1479

1,3-bis(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (09)



09

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, com um rendimento global de 41%.

Dados referentes ao composto 09:

Característica: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 218,1 - 218,4 °C

CCD: Rf= 0,68 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1662; 1591; 1491; 1432; 813; 762; 692.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,49-7,21 (m, 13H, H- Ar); 5,62 (s, 1H, H3); 4,52 (d, J= 18 Hz, 1H, H6'); 4,35 (d, J= 18 Hz, H6'').

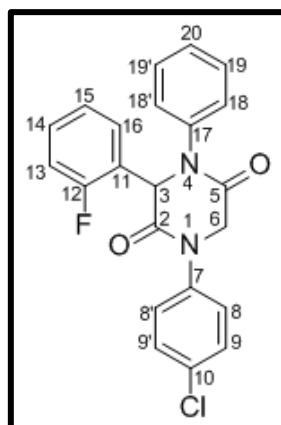
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164,7 (C2); 164,4 (C5); 139,2 (C7); 138,0 (C15); 135,1 (C14); 133,0 (C10); 132,7 (C- Ar); 129,7 (C- Ar); 129,5 (C- Ar); 129,4 (C- Ar); 127,5 (C- Ar); 127,3 (C- Ar); 126,0 (C- Ar); 124,8 (C- Ar); 67,4 (C3); 53,0 (C6).

EM, m/z (%): 410 ([M⁺]; C₂₂H₁₆Cl₂N₂O₂; 37); 412 ([M²⁺]; 24) 262 (35); 215 (100); 138 (28); 104 (17); 77 (61).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 411,0663

Massa exata calculada: 410,0589 + 1,0078 (H) = 411,0667

1-(4-clorofenil)-3-(2-fluorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (10)



10

O material foi purificado por cromatografia em coluna no qual foi utilizada sílica gel como fase móvel e uma mistura de hexano: AcOEt na proporção de 3:1 como fase móvel. Foi obtido com 27% de rendimento global.

Dados referentes ao composto 10:

Característica: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 210,6 - 212,0 °C

CCD: Rf= 0,81 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1659; 1591; 1491; 1440; 1395; 1248; 824; 762; 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,45-7,40 (m, 2H, H-Ar); 7,37-7,26 (m, 7H, H-Ar); 7,15-7,02 (m, 5H, H-Ar); 5,58 (s, 1H, H3); 4,82 (d, J= 16,5 Hz, 1H, H6'); 4,47 (dd, J= 16,5 Hz e J= 3,0 Hz, 1H, H6'').

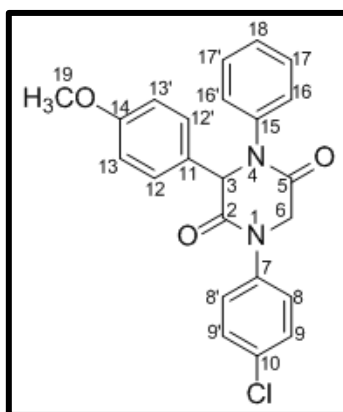
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 163,7 (C2); 163,0 (C5); 160,4 (d, J= 245,3 Hz, C12); 138,3 (C17); 138,2 (C7); 133,4 (C10); 131,2 (C18); 131,1 (d, J= 7,5 Hz, C16); 131,1 (C8); 129,6 (d, J= 9,0 Hz, C14); 128,3 (C20); 126,9 (d, J= 25,5, C13); 124,7 (d, J= 3,75, C15); 123,5 (C9); 123,3 (C19); 116,4 (d, J= 21,8, C11); 64,7 (C3); 53,1 (C6).

EM, m/z (%): 394 ([M⁺]; C₂₂H₁₆ClFN₂O₂; 46); 396 ([M²⁺]; 17) 246 (25); 199 (100); 138 (20); 104 (16); 77 (46).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 395,0964

Massa exata calculada: 394,0884 + 1,0078 (H) = 395,0962

1-(4-clorofenil)-3-(4-metóxfenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (11)



11

Foi feito uma recristalização com hexano e AcOEt para purificação do composto, sendo obtido com um rendimento global de 38%.

Dados referentes ao composto 11:

Característica: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 194,3 - 195,7 °C

CCD: Rf= 0,62 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1654; 1591; 1492; 1456; 1434; 1267; 812; 761; 690.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,42-7,21 (m, 11H, H-Ar); 6,95 (d; J= 9,0 Hz, 2H, H13 e H13'); 5,56 (s, 1H, H3); 4,53 (d, J= 17,0 Hz, 1H, H6'); 4,32 (d, J= 17,0 Hz, 1H, H6''); 3,81 (s, 3H, H19).

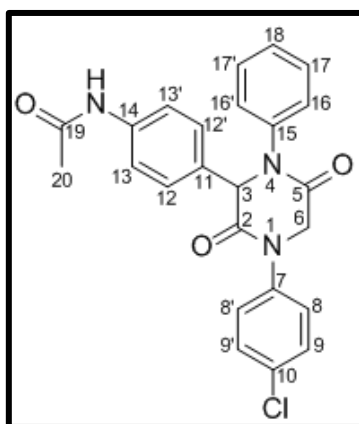
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,4 (C2); 164,7 (C5); 160,0 (C14); 139,5 (C15); 138,2 (C7); 129,4 (C18); 129,2 (C9); 127,3 (C17); 127,1 (C12); 126,1 (C8); 126,0 (C11); 124,9 (C16); 114,8 (C13); 67,5 (C3), 55,4 (C19); 53,1 (C6).

EM, m/z (%): 406 ([M⁺]; C₂₃H₁₉ClN₂O₃; 32); 408 ([M⁺²]; 11) 258 (88); 253 (28); 222 (24); 211 (100); 122 (41); 77 (55).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 407,1162

Massa exata calculada: 406,1084 + 1,0078 (H) = 407,1162

3-(4-acetoaminofenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (12)



12

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, e teve um rendimento global de 33%.

Dados referentes ao composto 12:

Característica: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 215,5 - 216,3 °C

CCD: Rf= 0,10 (hexano-AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1663; 1594; 1529; 1492; 1400; 825; 764; 695; 521.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,67 (s, 1H, NH); 7,55 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H12 e H12'); 7,43-7,25 (m, 5H, H16, H16', H17, H17' e H18); 7,31-7,26 (m, 4H, H8, H8', H9 e H9'); 7,22 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H13 e H13'); 5,57 (s, 1H, H3); 4,56 (d, J= 17 Hz, 1H, H6'); 4,33 (d, J= 17 Hz, 1H); 2,12 (s, 3H, H20).

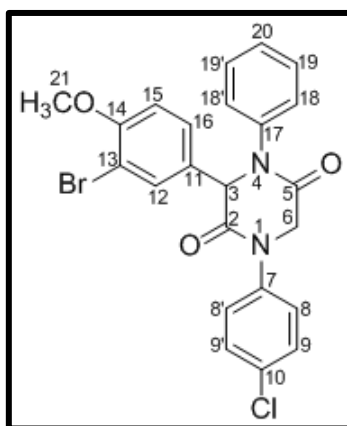
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168,6 (C19); 165,1 (C2); 164,6 (C5); 139,3 (C14); 138,7 (C15); 138,0 (C7); 133,1 (C10); 129,6 (C11); 129,5 (C18); 129,3 (C9); 127,5 (C19); 126,6 (C12); 126,1 (C8); 125,0 (C16); 120,5 (C13); 67,6 (C3); 53,0 (C6); 24,4 (C20).

EM, m/z (%): 433 ([M⁺]; C₂₄H₂₀ClN₃O₃; 55); 435 ([M⁺²]; 19); 405 (23); 285 (90); 238 (96); 195 (100); 149 (36); 104 (41); 77 (61).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 434,1270

Massa exata calculada: 433,1193 + 1,0078 (H) = 434,1271

3-(3-bromo-4-metóxfenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (13)



13

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, e teve um rendimento global de 51%.

Dados referentes ao composto 13:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 202,8 - 203,7 °C

CCD: Rf= 0,53 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1672; 1493; 1592; 1493; 1399; 1252; 1054; 844; 797; 759; 613; 522.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,70 (s, 1H, H12), 7,43-7,37 (m, 5H, H16, H9, H9', H19 e H19'); 7,33-7,30 (m, 3H, H18, H18' e H20); 7,25 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H8 e H8'); 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 1H, H15); 5,56 (s, 1H, H3); 4,58 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'); 4,36 (s, J= 18,0 Hz, 1H, H6''); 3,91 (s, 3H, H21).

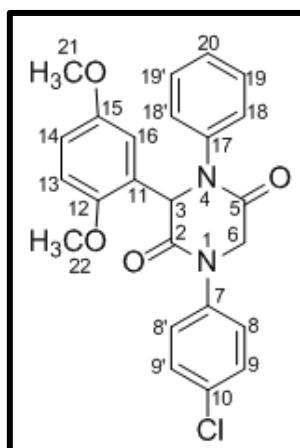
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164,8 (C2); 164,4 (C5); 156,4 (C14); 139,2 (C17); 138,0 (C7); 133,0 (C10); 130,7 (C12); 129,4 (C20); 129,4 (C9); 127,5 (C11), 127,4 (C19); 126,1 (C16); 126,0 (C8); 124,9 (C18); 112,8 (C13); 112,3 (C15); 66,9 (C3); 56,3 (C21); 52,9 (C6).

EM, m/z (%): 484 ([M⁺]; C₂₃H₁₈BrClN₂O₃; 5); 486 ([M⁺²]; 6); 289 (32); 138 (31); 104 (23); 77 (100); 51 (35).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 485,0261

Massa exata calculada: 484,0189 + 1,0078 (H) = 485,0267

1-(4-clorofenil)-3-(2,5-dimetóxiifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (14)



14

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, com 50,9% de rendimento global.

Dados referentes ao composto 14:

Característica: sólido amarelo claro

Temperatura de fusão: 222,7 - 223,5 °C

CCD: Rf= 0,29 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 3001; 1666; 1592; 1503; 1493; 1433; 1224; 828; 767; 730; 699.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,42 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H9 e H9'); 7,33 (m, H8, H8' e H20); 7,30-7,26 (m, 2H, H19 e H19'); 7,0 (dd, J_m= 3,0 Hz, J_o= 9,0 Hz, 2H, H18 e H18'); 6,87 (d, J= 9,0 Hz, 1H, H13); 6,81 (dd, J_m= 3,0 Hz, J_o= 9,0 Hz, 1H, H14); 6,44 (d, J_m= 3,0 Hz, 1H, H16); 5,40 (s, 1H, H3); 4,73 (dd, J= 18 Hz, J= 2,0 Hz 1H, H6'); 4,44 (d, J= 18 Hz, 1H, H6''); 3,86 (s, 3H, H22); 3,60 (s, 3H, H21).

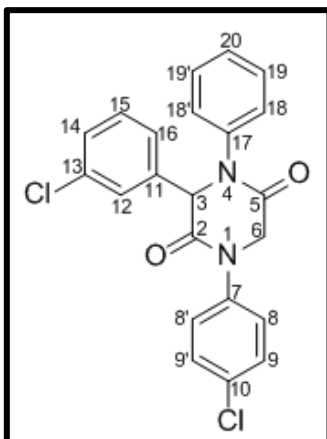
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 164,7 (C2); 163,3 (C5); 153,4 (C15); 150,9 (C12); 138,5 (C7); 138,4 (C17); 133,1 (C10); 129,6 (C9/C9'); 129,3 (C19/C19'); 128,1 (C20); 127,4 (C18/C18'); 126,7 (C8/C8'); 125,2 (C11); 118,2 (C16); 114,9 (C14); 112,1 (C13); 66,2 (C3); 56,2 (C22); 55,7 (C21); 53,3 (C6).

EM, m/z (%): 436 ([M⁺]; C₂₄H₂₁ClN₂O₄; 41); 438 ([M²⁺]; 14); 288 (27); 178 (24); 149 (86); 121 (45); 77 (100); 51 (33).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 437,1265

Massa exata calculada: 436,1190 + 1,0078 (H) = 437,1268

3-(3-clorofenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (15)



15

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, com 54% de rendimento global.

Dados referentes ao composto 15:

Característica: sólido amarelo claro

Temperatura de fusão: 180,5 - 181,9 °C

CCD: Rf= 0,69 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1656; 1593; 1493; 1438; 1425; 825; 800; 761; 691.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,52- 7,21 (m, 13H, H- Ar); 5,75 (s, 1H, H3); 5,02 (d, J= 15,0 Hz, 1H, H6'); 4,41 (d, J= 15,0 Hz, 1H, H6'').

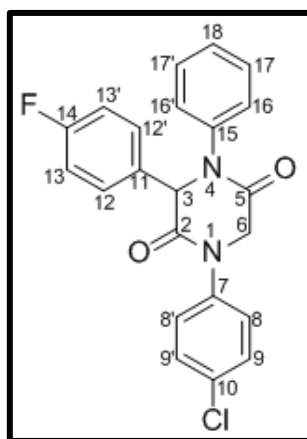
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-D₆) δ: 163,9 (C2); 163,3 (C5); 139,5 (C17); 139,2 (C7); 139,1 (C13); 133,6 (C10); 131,4 (C- Ar); 130,9 (C- Ar); 129,1 (C- Ar); 129,1 (C- Ar); 128,7 (C- Ar); 127,8 (C- Ar); 127,6 (C- Ar); 127,4 (C- Ar); 127,1 (C- Ar); 126,2 (C- Ar); 66,3 (C3); 52,2 (C6);

EM, m/z (%): 410 ([M⁺]; C₂₂H₁₆Cl₂N₂O₂; 19); 412 ([M²⁺]; 13); 262 (19); 215 (79); 138 (28); 104 (29); 77 (100); 51 (32).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 411,0664

Massa exata calculada: 410,0589 + 1,0078 (H) = 411,0667

1-(4-clorofenil)-3(4-fluorofenil)4-fenil-2,5-dicetopiperazina (16)



16

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, com 51% de rendimento global.

Dados referentes ao composto 16:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 198,7 - 199,0 °C

CCD: Rf= 0,68 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1660; 1604; 1509; 1492; 1434; 1230; 817; 762.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,51- 7,43 (m, 6H, H8, H8', H9, H9', H12 e H12'); 7,36-7,31 (m, 2H, H17 e H17'); 7,25-7,16 (m, 5H, H13, H13', H16, H16' e H18); 5,69 (s, 1H, H3); 5,01 (d, J= 17 Hz, 1H, H6'); 4,41 (d, J= 17 Hz, 1H, H6'').

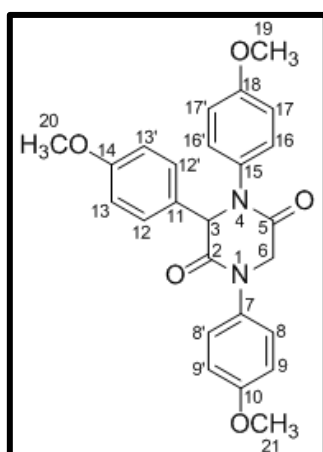
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 164,3 (C2); 163,3 (C5); 162,2 (C14, J= 243,0 Hz); 139,3 (C15); 139,2 (C7); 133,4 (C11, J= 3,0 Hz); 131,5 (C10); 129,9 (C12, J= 9,0 Hz); 129,2 (C18); 127,7 (C16 e C8); 127,5 (C9); 127,3 (C17); 116,0 (C13, J= 21,8 Hz); 66,4 (C3); 52,3 (C6).

EM, m/z (%): 394 ([M⁺]; C₂₂H₁₆ClFN₂O₂; 16); 396 ([M⁺²]; 5); 246 (29); 199 (90); 138 (33); 77 (100); 51(34).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 395,0962

Massa exata calculada: 394,0884 + 1,0078 (H) = 395,0962

1,3,4-tris(4-metóxfenil)-2,5-dicetopiperazina (17)



17

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, com um rendimento global de 61,4%.

Dados referentes ao composto 17:

Característica: sólido amarelo claro

Temperatura de fusão: 233,9 - 234,7 °C

CCD: Rf= 0,26 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1655; 1606; 1510; 1447; 1416; 1325; 1027; 818.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,40 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H12 e H12'); 7,19 (t, J= 9,0 Hz, 4H, H9, H9', H16 e H16'); 6,91 (q, J= 9,0 Hz, 6H, H8, H8', H13, H13', H17 e H17'); 5,46 (s, 1H, H3); 4,57 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'); 4,32 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6''); 3,82 (s, 3H, H20), 3,80 (d, 3H, H19 ou H21); 3,78 (s, 3H, H19 ou H21).

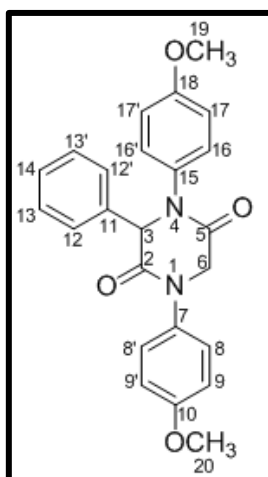
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,5 (C2); 164,9 (C5); 159,9 (C14); 158,5 (C10 ou C18); 158,5 (C10 ou C18); 132,6 (C7); 132,3 (C15); 127,4 (C12/C12'); 126,7 (C16/C16'); 126,4 (C8/C8'); 114,6 (C13/C13'); 114,5 (C17/C17'); 114,4 (C9/C9'); 67,8 (C3); 55,4 (C19,C20 ou C21); 55,4 (C19,C20 ou C21); 55,3 (C19, C20 ou C21); 53,5 (C6).

EM, m/z (%): 432 ([M⁺]; C₂₅H₂₄N₂O₅; 72); 254 (95); 241 (100); 226 (64); 148 (39); 134 (67); 120 (82); 77 (35).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 433,1765

Massa exata calculada: 432,1685 + 1,0078 (H) = 433,1763

1,4-bis(4-metóxfenil)-3-fenil-2,5-dicetopiperazina (18)



18

O material foi obtido puro sem a necessidade de métodos de purificação, com um rendimento global de 53%.

Dados referentes ao composto 18:

Característica: sólido amarelo claro

Temperatura de fusão: 242,5 - 243,5 °C

CCD: Rf= 0,32 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1651; 1609; 1512; 1444; 1418; 1331; 1030; 824.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,52-7,38 (m, 5H, H12, H12', H13, H13' e H14); 7,26-7,16 (m, 4H, H8, H8', H16, e H16'); 6,91 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H9 e H9'); 6,88 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H17 e H17'); 5,53 (s, 1H, H3); 4,56 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'); 4,32 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6''); 3,80 (s, 3H, H19); 3,78 (s, 3H, H20).

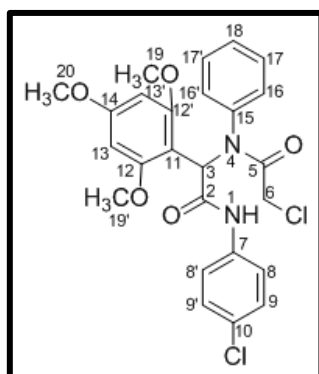
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,3 (C2); 165,0 (C5); 158,6 (C18); 158,6 (C10); 134,9 (C11); 132,7 (C7); 132,4 (C15); 129,3 (C16); 128,8 (C8); 126,7 (C12,C13 ou C14); 126,4 (C12,C13 ou C14); 126,1 (C12,C13 ou C14); 114,6 (C17); 114,5 (C9); 68,4 (C3); 55,5 (C19); 55,4 (C20); 53,6 (C6).

EM, m/z (%): 402 ([M⁺]; C₂₄H₂₂N₂O₄; 30); 224 (62); 211 (100); 196 (55); 134 (58); 120 (59); 92 (30); 77 (29).

Massa exata obtida (M+1) m/z: 403,1655

Massa exata calculada: 402,1580 + 1,0078 (H) = 403,1658

2-(2,4,6-trimetóxfenil)-2-(2-cloro-*N*-fenilacetamido)-*N*-(4-clorofenil)acetamida (19)



19

Foram realizadas três tentativas de se obter o núcleo 2,5-dicetopiperazínico, sem sucesso. Após purificação por cromatografia em cromatografia em coluna no qual foi utilizado como fase estacionária sílica gel e como fase móvel uma mistura de hexano- AcOEt na proporção 3:1 o composto 19 foi obtido com um rendimento de 36%.

Dados referentes ao composto 19:

Característica: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 190,8 - 191,6 °C

CCD: Rf= 0,44 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 2945; 1492; 1663; 1152; 1118; 817; 700.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 7,88 (d, J= 6,0 Hz, 1H, H8'); 7,36-7,18 (m, 6H, H9', H16, H16', H17, H17' e H18); 7,06-6,98 (m, 2H, H8 e NH); 6,89 (s, 1H, H3); 6,39 (d; J= 6,0 Hz; 1H, H9); 5,90 (s, 2H, H13 e H13'); 3,91 (d, J= 12 Hz, 1H, H6a); 3,79 (d, J=12 Hz, 1H, H6b); 3,76 (s, 3H, H20); 3,46 (s, 6H, H19 e H19').

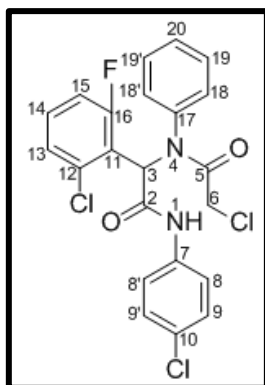
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168,2 (C2); 166,4 (C5); 162,6 (C14); 159,9 (C12); 138,3 (C15); 136,7 (C7); 131,4 (C10); 129,5 (C9); 128,7 (C17/C17'); 128,6 (C8'); 128,4 (C8); 128,4 (C16/C16'); 127,9 (C18); 121,2 (C9'); 102,2 (C11); 90,1 (C13/C13'); 55,2 (C19/C19'); 55,3 (C20); 54,9 (C3); 42,7 (C6).

EM, m/z (%): 466 ([M⁺]; C₂₅H₂₃ClN₂O₅; 20); 468 ([M⁺²]; 7); 208 (31); 179 (100); 151 (35); 121 (42); 77 (46).

Massa exata obtida (M+H) m/z: 503,1132

Massa exata calculada: 502,1062 + 1,0078 (H) = 503,1140

2-cloro-N-(1-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil)-N-fenilacetamida (20)



20

O material foi submetido a uma separação utilizando coluna cromatográfica, no qual foi utilizada como fase estacionária sílica-gel e como fase móvel uma mistura de hexano:acetato de etila na proporção de 3:1 e o composto 20 foi obtido com um rendimento de 47%.

Dados referentes ao composto 20:

Característica: sólido amarelo claro

Temperatura de fusão: 249,7 - 250,8 °C

CCD: Rf= 0,62 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1651; 1594; 1489; 1392; 826; 789; 728; 697.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 10,30 (s, 1H, NH); 7,92 (sl, 1H, H-Ar), 7,59 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H- Ar); 7,38-7,23 (m, 6H, H- Ar); 7,10 (sl, 1H, H- Ar); 6,90-6,78 (m, 2H, H- Ar); 6,56 (s, 1H, H3); 4,12 (d, J= 13,5 Hz, 1H, H6'); 3,95 (d, J= 13,5 Hz, 1H, H6'').

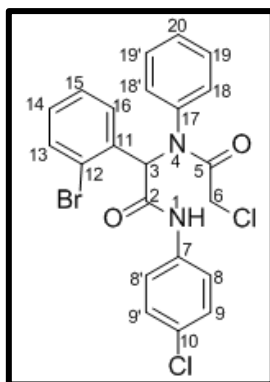
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 166,5 (C2); 165,9 (C5); 161,4 (d, J= 249,9 Hz, C16), 138,0 (C7); 137,7 (C17); 136,5 (C-Ar); 136,4 (C-Ar); 132,0 (C-Ar); 131,9 (C-Ar); 130,0 (C-Ar); 129,9 (C-Ar); 129,5 (C-Ar); 129,4 (C-Ar); 129,3 (C-Ar); 128,9 (C-Ar); 127,3 (C-Ar); 125,9 (C-Ar); 121,2 (C-Ar); 121,0 (C-Ar); 115,2 (C-Ar); 114,9 (C-Ar); 58,9 (C3); 42,7 (C6).

EM, m/z (%): 428 ([M⁺]; C₂₂H₁₅Cl₂FN₂O₂; 12); 430 ([M⁺²]; 9); 233 (65); 138 (28); 104 (28); 77 (100); 51(42).

Massa exata obtida (M+H) m/z : 429,0565

Massa exata calculada: 428,0495 + 1,0078 (H) = 429,0573

2-(2-bromofenil)-2-(2-cloro-*N*-(4-metóxfenil)acetamido)-*N*-(4-clorofenil)acetamida (21)



21

O aduto de Ugi foi submetido a três reações de ciclização e ainda assim não ocorreu o fechamento do anel. Para obtenção do produto puro, foi feita uma coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel e como fase móvel uma mistura de hexano: AcOEt na proporção de 1:1, o produto foi obtido com rendimento de 52%.

Dados referentes ao composto 21:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 249,5 - 250,9 °C

CCD: Rf= 0,84 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 1650; 1593; 1489; 1450; 1393; 787; 751; 698; 506.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 10,57 (s, 1H, NH); 7,66 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H8 e H8'); 7,57 (dd, J_o= 6,0 Hz, J_m= 3,0 Hz, 1H, H13); 7,37 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H9 e H9'); 7,18-7,01 (m, 7H, H14, H15, H18, H18', H19, H19' e H20); 6,89 (dd, J_o= 6,0 Hz, J_m= 3,0 Hz, 1H, H16); 6,44 (s, 1H, H3); 4,09 (d, J= 13,5 Hz, 1H, H6'); 3,90 (d, J= 13,5 Hz, 1H, H6'').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168,0 (C2); 166,0 (C5); 137,9 (C7); 137,8 (C17); 133,6 (C12); 132,9 (C13); 131,3 (C16); 130,6 (C15); 130,0 (C20); 129,0/128,9/128,8 (C9, C9', C18, C18', C19 e C19'); 127,8 (C14); 127,4 (C10); 126,3 (C11); 121,0 (C8 e C8'); 64,7 (C3); 42,7 (C6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 168,1 (C2); 166,6 (C5); 162,4 (C14); 159,9 (C12/C12'); 159,2 (C10); 156,1 (C18); 132,6 (C9'); 131,2 (C7); 131,2 (C15); 130,5 (C8); 122,0 (C16); 113,9 (C17/C17'); 113,3 (C8'); 113,0 (C9); 102,7 (C11); 90,1 (C13/C13'); 55,4 (C21/C21'); 55,4 (C19, C20 ou C22); 55,3 (C19, C20 ou C22); 55,3 (C19, C20 ou C22); 54,7 (C3); 42,8 (C6).

EM, m/z (%): 492 ($[\text{M}^+]$; $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$; 2); 406 (40,48); 378 (43); 302 (34); 182 (100); 162 (87); 123 (31).

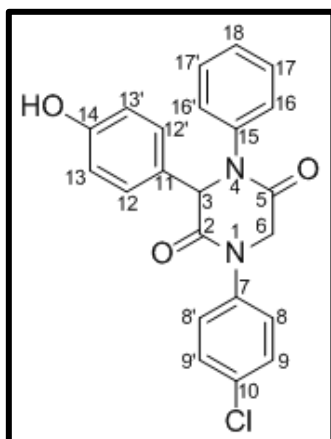
Massa exata obtida (M+H) m/z : 529,1743

Massa exata calculada: 528,1663 + 1,0078 (H) = 529,1741

2.2.4. Procedimento para a síntese de 2,5-dicetopiperazinas hidroxiladas (23, 24 e 25)

As 2,5-dicetopiperazinas 11, 13 e 14 foram submetidas a reação para desmetoxilação para obtenção das 2,5-dicetopiperazinas 23, 24 e 25, respectivamente, conforme descrito a seguir: em um balão bitubulado de 25 mL previamente seco e sob atmosfera de N_2 foram adicionadas as 2,5-dicetopiperazinas metoxiladas 21, 24 e 26 (1 mmol) e 3 mL de DCM anidro. O sistema foi mantido sob atmosfera de N_2 sob agitação e resfriado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Foi adicionada solução de BBr_3 a 2 mol L^{-1} (3 equiv. de BBr_3 para cada metoxila presente no composto de partida). Em seguida, o sistema de resfriamento foi removido e a mistura foi mantida por 20 h em temperatura ambiente. Após o término da reação, o sistema foi aberto e foram adicionados 10 mL de água destilada. O material foi vertido para funil de separação e extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução salina 0,9 % (m/v), seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 40 a 70 %.

1-(4-clorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (23)



23

O composto foi obtido puro com um rendimento global de 57%

Dados referentes ao composto 23:

Característica: sólido branco

Temperatura de fusão: 318,2 - 319,5 °C

CCD: Rf= 0,45 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

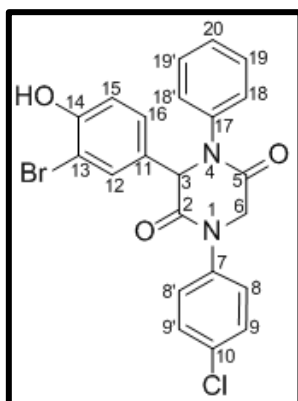
IV (cm⁻¹): 3140; 1658; 1613; 1517; 1382; 1233; 820; 762.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 9,62 (s, 1H, OH); 7,50-7,43 (m, 4H, H- Ar); 7,36-7,31 (m, 2H, H- Ar); 7,26-7,18 (m, 5H, H- Ar); 6,75 (d, J= 6,0 Hz, 2H, H- Ar); 5,45 (s, 1H, H3); 4,98 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'); 4,36 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'').

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 164,8 (C2); 163,4 (C5); 157,8 (C14); 139,6 (C15); 139,3 (C7); 131,3 (C10); 129,1 (C18); 128,7 (C9); 127,5 (C17); 127,4 (C11); 127,1 (C8); 127,0 (C16); 115,9 (C12); 109,8 (C13); 67,0 (C3); 52,3 (C6).

EM, m/z (%): 392 ([M⁺]; C₂₂H₁₇ClN₂O₃; 31); 394 ([M²⁺]; 10); 244 (71); 197 (100); 138 (21); 108 (29); 77 (57).

3-(3-bromo-4-hidroxifenil)-1-(4-clorofenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (24)



24

O composto foi submetido a uma coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel e como fase móvel uma mistura de hexano: AcOEt na proporção de 1:1, obtendo-se o composto puro com um rendimento global de 70,9%.

Dados referentes ao composto 24:

Característica: sólido bege

Temperatura de fusão: 250,2 – 252,2 °C

CCD: Rf= 0,43 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 3245; 1650; 1605; 1492; 1419; 1193; 815; 761; 690; 514; 431.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 10,44 (s, 1H, OH); 7,51-7,43 (m, 5H, H12, H18, H18', H19 e H19'); 7,38-7,33 (m, 2H, H9 e H9'); 7,28 (dd, J_o= 9,0 Hz, J_m= 3,0 Hz, 1H, H16); 7,23 (d, J_o= 9,0 Hz, 3H, H8, H8' e H20); 6,95 (d, J_o= 9,0 Hz, 1H, H15); 5,56 (s, 1H, H3); 4,98 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'); 4,37 (d, J= 18,0 Hz, 1H, H6'').

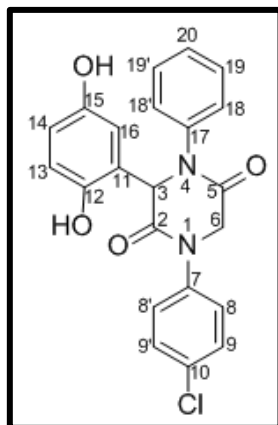
RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 164,4 (C2); 163,3 (C5); 154,4 (C14); 139,3 (C17); 139,2 (C7); 132,2 (C12); 131,3 (C10); 129,1 (C11); 129,0 (C9); 128,9 (C18); 127,6 (C16); 127,5 (C19); 127,4 (C20); 127,1 (C8); 116,8 (C15); 109,6 (C13); 66,0 (C3); 52,2 (C6).

EM, m/z (%): 470 ([M⁺]; C₂₂H₁₆BrClN₂O₃; 32); 472 ([M²⁺]; 42); 324 (67); 275 (94); 138 (41); 105 (30); 77 (100); 51 (28).

Massa exata obtida (M+1) m/z: 471,0110

Massa exata calculada: 470,0033 + 1,0078 (H) = 471,0111

1-(4-clorofenil)-3(2,5-diidroxifenil)-4-fenil-2,5-dicetopiperazina (25)



25

O material foi submetido a uma coluna cromatográfica no qual foi utilizado como fase estacionária sílica gel e como fase móvel uma mistura de hexano: AcOEt na proporção de 1:1. O produto foi obtido com um rendimento global de 48%

Dados referentes ao composto 25:

Característica: sólido bege

Temperatura de fusão: 262,4 – 263,4 °C

CCD: Rf= 0,26 (hexano- AcOEt 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹): 3212; 1639; 1592; 1493; 1225; 766; 696; 635.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (multiplicidade, constante de acoplamento J, integração, atribuição): 9,36 (s, 2H, OH); 7,53-7,44 (m, 4H, H18, H18', H19 e H19'); 7,32-7,27 (m, 2H, H9 e H9'); 7,24-7,19 (m, 1H, H20); 7,12 (d, J= 9,0 Hz, 2H, H8 e H8'); 6,64 (d, J= 9,0 Hz, 1H, H13); 6,49 (dd, J_o= 9,0 Hz, J_m= 3,0 Hz, 1H, H14); 6,29 (d, J= 3,0 Hz, 1H, H16); 5,47 (s, 1H, H3); 4,69 (d, J= 16,5 Hz, 1H, H6'); 4,39 (d, J= 16,5 Hz, 1H, H6'').

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 164,7 (C2); 166,9 (C5); 149,6 (C15); 147,6 (C12); 139,6 (C17); 139,3 (C7); 131,4 (C10); 129,2 (C9); 128,9 (C20); 127,9 (C19); 127,7 (C18); 127,5 (C8); 124,2(C11); 118,4 (C16); 116,4 (C14); 116,2 (C13); 65,0 (C3); 52,9 (C6).

EM, m/z (%): 408 ($[M^+]$; $C_{22}H_{17}ClN_2O_4$; 100); 410 ($[M^{+2}]$; 35); 259 (21); 213 (66); 140 (89); 132 (88); 77 (55).

Massa exata obtida (M+1) m/z : 409,0949

Massa exata calculada: 408,0877 + 1,0078 (H) = 409,0955

A Figura 7 traz um resumo das estruturas das 2,5-dicetopiperazinas sintetizadas, bem como os adutos de Ugi que não ciclizaram e seus respectivos rendimentos.

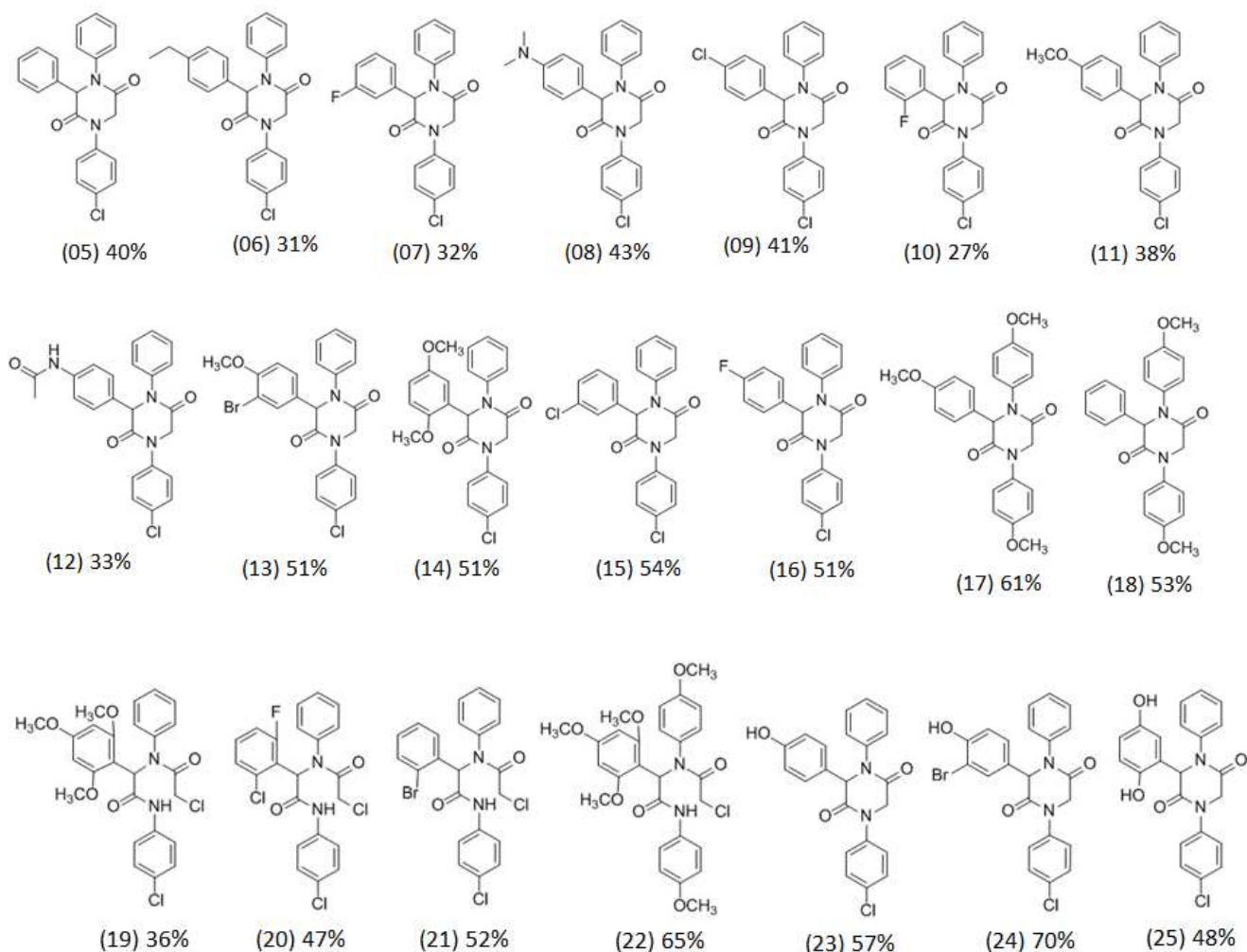


Figura 7: Estruturas dos compostos sintetizados e seus respectivos rendimentos.

2.3. Procedimento para obtenção dos espectros de Massas de Alta Resolução

As análises por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS) foram realizadas em sistema UHPLC Nexera (Shimadzu) acoplado a espectrômetro de massas de alta resolução ESI-QTOF maXis EDT (Bruker) controlado pelo software Compress1.5 (Bruker). As amostras foram injetadas (1 μ L) em coluna Shim-Pack XR-ODSIII (C18, 2.2 μ m, 2.2 x 150mm) Shimadzu a 40 °C sob velocidade de fluxo de 400 μ L/min. Ácido fórmico/água 0,1 % (v/v) (**A**) e acetonitrila (**B**) foram utilizadas como fases móveis, utilizando eluição por gradiente, iniciando-se com 5 % de **B** por 5 min, aumentando-se linearmente até 100% de B em intervalo de 10 min e mantendo-se por 1,5 min. Os espectros no UV foram registrados em intervalo de comprimento de ondas de 190 a 450 nm. Os espectros de massa foram adquiridos em modo positivo a uma taxa de 2 Hz. Os parâmetros da fonte de íons foram ajustados da seguinte forma: placa final 500 V, voltagem do capilar 4500 V, pressão do nebulizador 3.0 bar, fluxo e temperatura do gás 8 L/min e 200 °C, respectivamente. Os dados de fragmentação foram registrados utilizando energia de colisão entre 15 e 60 eV, na faixa de 40-1000 m/z, usando solução de formato de sódio a 10 mM em propano-2-ol a 50% como solução calibradora. A detecção dos compostos foi realizada por dissecação dos picos cromatográficos com determinação subsequente da fórmula de acordo com padrão isotópico de massa exata (MS1).

2.4. Procedimento para Obtenção das Estruturas de Raios X

Os compostos 09, 13, 14 e 19 foram obtidos na forma de monocristais e submetidos a análises por Difração de Raios X. Para obtenção dos cristais, o composto 19 foi solubilizado em DCM e deixado em repouso até que ocorresse a cristalização (Figura 8).



Figura 8: Cristais obtidos para o composto 19.

Os compostos 09 e 14 foram recristalizados em DCM/EtOH e o composto 13 em acetonitrila/EtOH. Os cristais foram selecionados para o experimento de DRXM e tiveram seus parâmetros de cela unitária determinados utilizando-se um difratômetro Kappa Duo Bruker-AXS e um detector APEX II CCD. Após a indexação da cela unitária, foi feita uma estratégia de coleta para cada amostra e, em seguida, os dados de DRXM foram coletados à temperatura ambiente (298 K) após exposição à radiação $\text{CuK}\alpha$ proveniente de uma microfonte $1\mu\text{S}$ com monocromador de espelhos em multicamadas. Uma correção por absorção do tipo multi-scan também foi aplicada aos conjuntos de dados completos.

Os dados completos de difração de raios X foram tratados como segue: refinamento de cela e redução dos dados com conjunto de programas Bruker SAINT e SADABS (SADABS, 2009); resolução das estruturas cristalinas foi feita através dos métodos diretos de recuperação de fase com o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008); refinamento dessas estruturas foi realizado pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa utilizando o quadrado dos fatores de estrutura com o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Os programas utilizados na resolução e refinamento das estruturas foram acessados por meio da interface de programas de cristalografia WinGX (FARRUGIA, 1999). Posições fixas e parâmetros térmicos isotrópicos fixos [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2U_{\text{eq}}(\text{C})$ ou $1,5U_{\text{eq}}(\text{C}_{\text{metila}})$] foram adotados para os átomos de hidrogênio.

2.5. Atividades Biológicas

2.5.1. Avaliação da atividade Fitotóxica

As atividades fitotóxicas dos compostos foram avaliadas através de testes de inibição de germinação e crescimento de raízes e caules de sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*). As soluções foram preparadas em balões volumétricos de 100 mL a partir de soluções estoque de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$ em Tween 10% (v/v), obtendo como solução final a concentração 250 pmol L^{-1} em tween 0,5% v/v. Os compostos analisados foram 05, 06, 08, 09, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21 e 22. Os demais compostos não se solubilizaram e, portanto, não puderam ser testados.

Os experimentos foram conduzidos em delineamento inteiramente casualizado, com três repetições. Para cada um dos compostos testados, foram preparadas três placas de Petri recobertas com papel Germitest®, sobre o qual foram acondicionadas 20 sementes por placa, para ambas as espécies de plantas utilizadas como indicadoras. Em cada placa, foram adicionados 5 mL de solução dos compostos. Solução aquosa de Tween 80 a 0,5 % (v/v) e solução do herbicida comercial Dual® foram utilizadas como controles negativo e positivo, respectivamente.

As placas foram vedadas com papel filme e encubadas em uma câmara de germinação a 25 °C por 5 dias. Após este tempo, as sementes de todas as repetições de cada composto avaliado foram esticadas em papel preto fosco e fotografadas (Figura 9). As sementes germinadas foram contadas e o crescimento da parte aérea e do sistema radicular das sementes foi medido com o auxílio do software FOTOMED. Os resultados foram submetidos a análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo teste de Tukey ao nível de 5 % de probabilidade. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição ou estimulação.

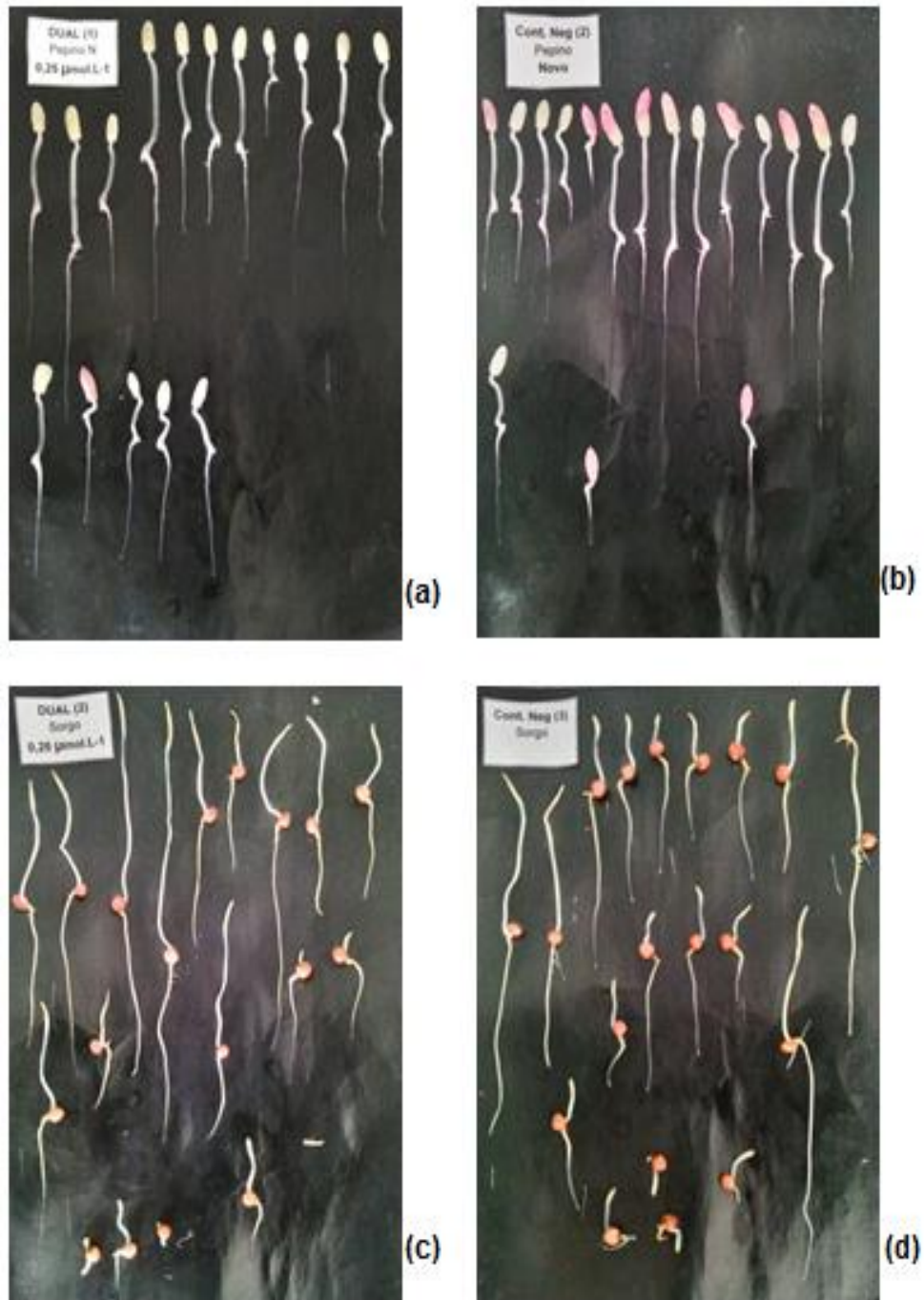


Figura 9: Fotos do ensaio biológico (a) Controle positivo para o experimento feito com sementes de pepino. (b) Controle negativo para o experimento feito com sementes de pepino. (c) Controle positivo para o experimento feito com sementes de sorgo. (d) Controle negativo para o experimento feito com sementes de sorgo.

2.5.2. Avaliação da atividade Antimicrobiana

Os testes de atividade antibacteriana foram realizados no Laboratório de Microbiologia de Anaeróbios da Universidade Federal de Viçosa. Os microrganismos usados foram *Bacillus cereus* (ATCC 14579), *Enterococcus faecalis* (ATCC 4083), *Escherichia coli* (ATCC 29214), *Lactobacillus casei* (CRL 1110), *Lactobacillus paracasei* (ATCC 335), *Micrococcus luteus* (ATCC 10240), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Staphylococcus aureus* (2927) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923, cepa multiressistente). O meio Mueller-Hinton (MH) foi utilizado para cultivo das bactérias, a 37 °C, aerobicamente.

As atividades antimicrobianas foram avaliadas por difusão em meio sólido de acordo com as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (1). Os compostos (05, 08, 09, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21 e 22) foram testados na concentração de 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ diluídos em tween 80 10%(v/v). Os demais compostos não foram avaliados, pois não foram solúveis nessa concentração. Foram utilizados 10% (v/v) de inóculo, padronizado para 10^8 UFC/mL usando escala McFarland 0,5. Poços de 5 mm de diâmetro foram utilizados para adição dos possíveis antimicrobianos. As placas foram acondicionadas a 4°C por *overnight* para a completa difusão das soluções-teste em meio sólido e, posteriormente, incubadas a 37 °C por 24 h. Os halos de inibição foram mensurados e a atividade foi determinada de acordo com a zona de inibição visível, considerando um raio mínimo de 3 mm, a partir da borda do orifício do poço. Canamicina (0,1 mg/mL) foi o antibiótico utilizado para o controle positivo dos testes e os experimentos foram realizados em triplicata com duas repetições biológicas (CLSI, 2012).

2.5.3. Avaliação da atividade Nematicida

Efeito na mortalidade de juvenis

Será testado o efeito nematicida dos compostos sintetizados. No qual serão utilizadas placas de Elisa de 96 (noventa e seis) poços, onde cada um representará uma parcela experimental e receberá 100 μL de solução aquosa contendo aproximadamente 50 juvenis, e 100 μL das soluções dos compostos a serem testados. As placas serão seladas com filme plástico e armazenadas

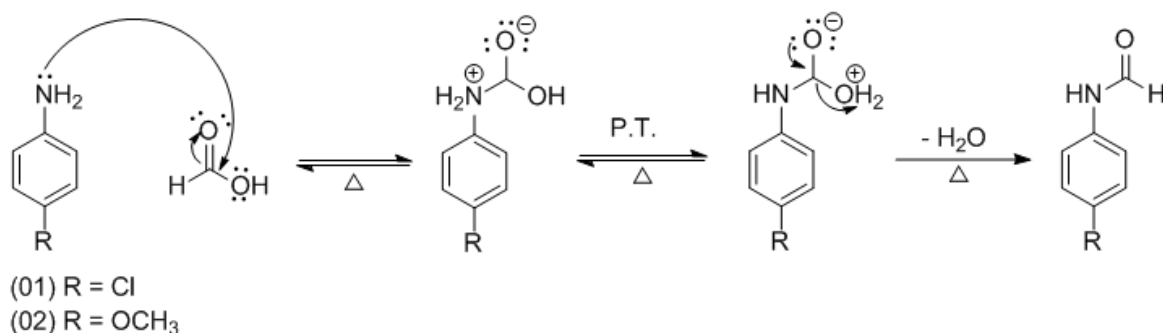
em BOD a 28 °C no escuro por 3 dias. Os tratamentos consistirão nas diferentes concentrações do material a ser testado (0, 200, 300, 400 e 500 µg mL⁻¹), sendo que os controles serão o nematicida (ingrediente ativo: Carbofuran) e água destilada (representada pela concentração 0). A mortalidade será avaliada 24, 48 e 72h após a aplicação do extrato. Para isso será adicionada uma solução de NaOH (1mol L⁻¹, pH=10) e os resultados serão avaliados em microscópio invertido imediatamente após sua adição. Os nematoides que exibirem o corpo retorcido serão considerados vivos e os que apresentarem os corpos retos e imóveis serão classificados como mortos (CHEN & DICKSON, 2000). O delineamento a ser utilizado será inteiramente casualizado com 5 (cinco) repetições e repetidos 2 (duas) vezes. As substâncias que apresentarem efeito positivo sobre a mortalidade dos juvenis serão utilizadas em um segundo experimento, para confirmar o resultado obtido no primeiro experimento.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Procedimentos Sintéticos

3.1.1. Síntese das Formamidas e das Isonitrilas

Isonitrilas constituem um dos compostos necessários como reagentes para a síntese das 2,5-dicetopiperazinas através da reação de Ugi. Uma vez que tais compostos são escassamente encontrados comercialmente, foi necessário proceder-se à síntese das isonitrilas a serem utilizadas no trabalho. Inicialmente, a amina correspondente à isonitrila desejada foi submetida a reação de formilação, cujo mecanismo se encontra ilustrado no Esquema 2.



Esquema 2: Mecanismo proposto para a reação de formação da formamida.

Para obtenção das 2,5-dicetopiperazinas, foram sintetizadas duas formamidas, a *N*-(4-clorofenil)formamida (01) e a *N*-(4-metóxfenil)formamida (02), que foram obtidas com rendimentos de 86% e 67%, respectivamente. Os compostos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C, CG-EM e IV e os dados referentes ao composto (01) são discutidos a seguir.

Através do RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) pode-se observar o dobro de sinais esperados em relação ao número de átomos de hidrogênio, fenômeno esse que se deve ao caráter de dupla ligação da ligação entre o nitrogênio e o grupo carbonila, em função da deslocalização de elétrons. Como consequência, há restrição parcial na rotação dessa ligação, havendo, portanto duas conformações (*s-cis* e *s-trans*) cujos átomos de hidrogênio correspondentes em cada uma não são quimicamente equivalentes (PAVIA, et al., 2012). No espectro de RMN de ¹H observou-se, um duplete em δ8,66 com

um $J = 9,0$ Hz e integrado para 1H que foi atribuído ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono carbonílico do conformero *s-trans*, e um simpleto em $\delta 8,36$ integrado para 1,0 que foi atribuído ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono carbonílico do conformero *s-cis*. Observou-se também um duplete largo em $\delta 8,77$ com $J = 9,0$ Hz integrado para 1,0 que foi atribuído ao átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio do conformero *s-trans*, e um simpleto largo em $\delta 7,82$ integrado para 1,0 que foi atribuído ao átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio do conformero *s-cis*. Foram observados dois dupletos em $\delta 7,51$ e $7,05$ integrados para 2,0, que são referentes aos hidrogênios H2 e H6 do anel aromático dos conformeros *s-cis* e *s-trans*, respectivamente. Observou-se dois dupletos em $\delta 7,33$ e $\delta 7,29$, integrados para 2,0, que se referem aos hidrogênios H3 e H5 do anel aromático dos conformeros *s-trans* e *s-cis*, respectivamente (Figura 10). Essas atribuições foram feitas utilizando espectros bidimensionais e comparação com os dados da literatura.

No mapa de contorno COSY para esse composto, pôde-se observar quais sinais estavam acoplado entre si, e então pôde-se diferenciar os sinais referentes aos conformeros *s-cis* e *s-trans*, como pode ser observado na Figura 11. O conformero *s-trans* foi diferenciado do *s-cis* devido ao acoplamento observado entre o hidrogênio ligado ao carbono carbonílico e o hidrogênio ligado ao nitrogênio do conformero *s-trans*, fazendo com que esses sinais se desdobrassem em dupletos com $J = 9,0$ Hz, como observado na Figura 9, e essas atribuições foram confirmadas comparando com os dados reportados na literatura (PACE *et al.*, 2016) (Tabela 1). A integral no espectro de RMN de ^1H fornece a quantidade de hidrogênios que estão presentes em cada sinal do espectro (PAVIA, 2012), sendo assim, pode-se observar que o conformero *s-cis* está presente em maior proporção do que o conformero *s-trans*,

No espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) também foi observado o dobro de sinais esperado. Os sinais em $\delta 162,67$ e $159,18$ correspondem aos sinais do carbono carbonílico da amida dos conformeros *s-trans* e *s-cis*, respectivamente, e os demais sinais são referentes aos átomos de carbonos do anel aromático, como pode ser observado na Figura 12.

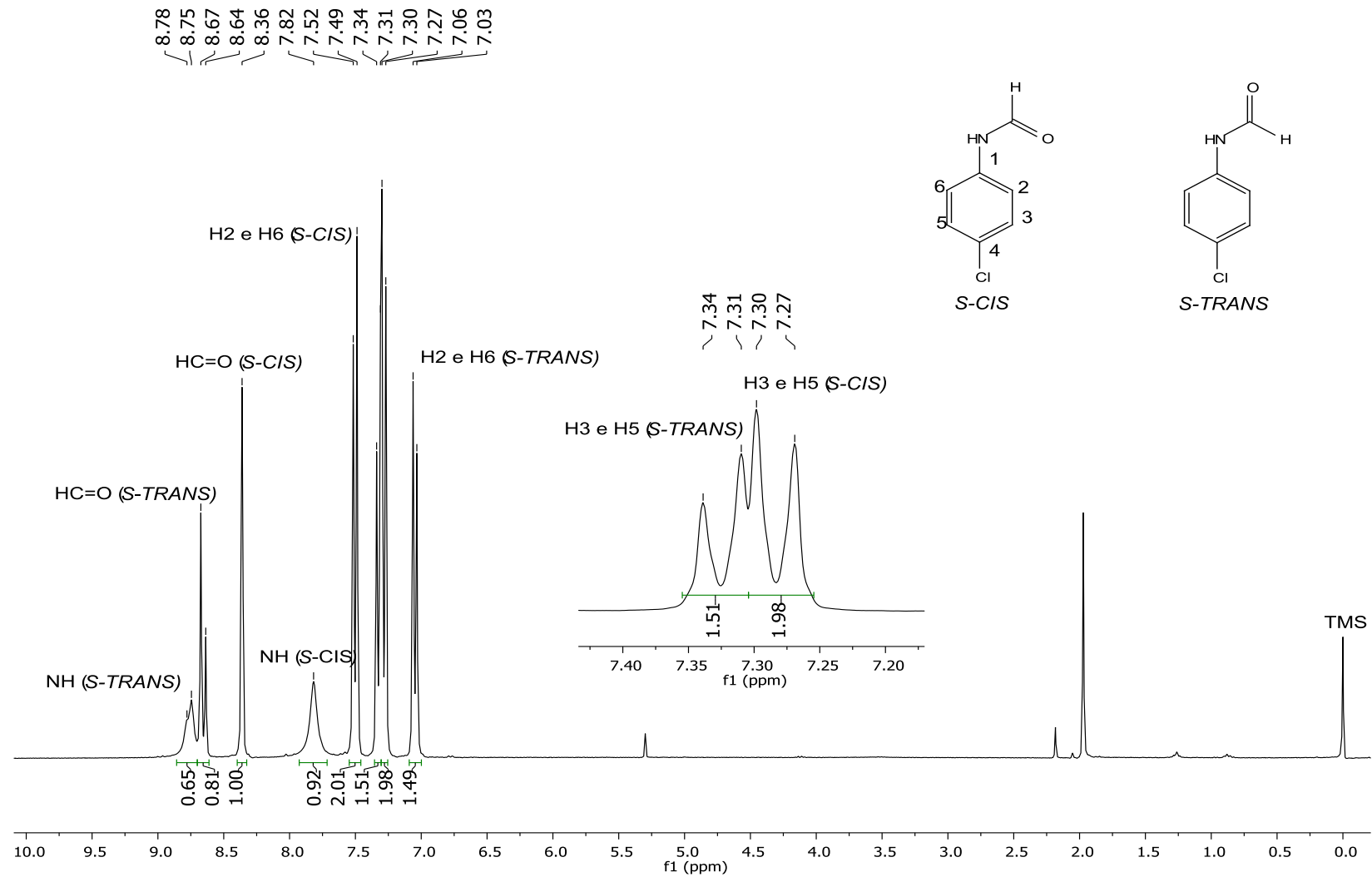


Figura 10: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-clorofenil)formamida (01).

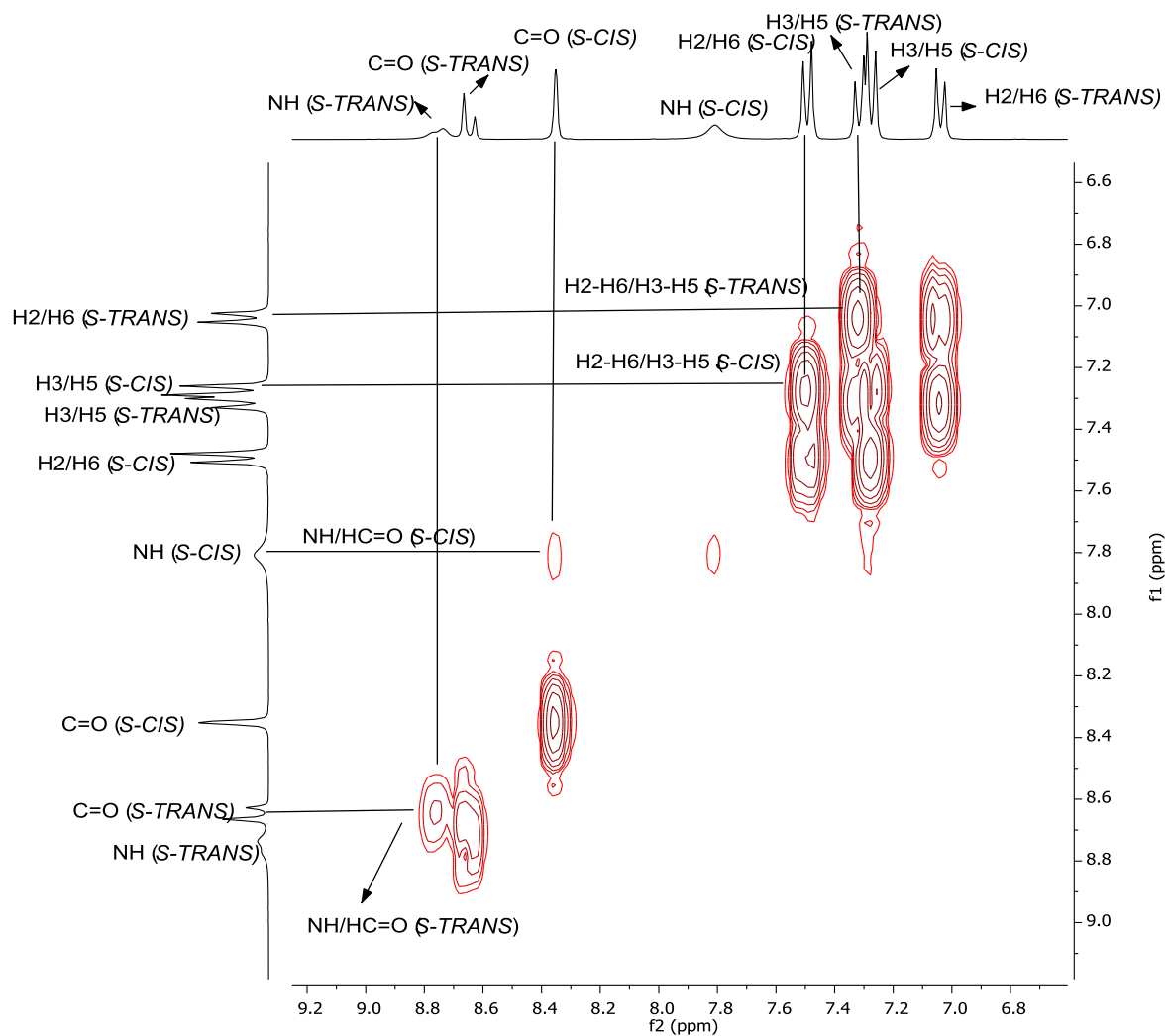


Figura 11: Mapa de contorno COSY para a *N*-(4-clorofenil)formamida (01).

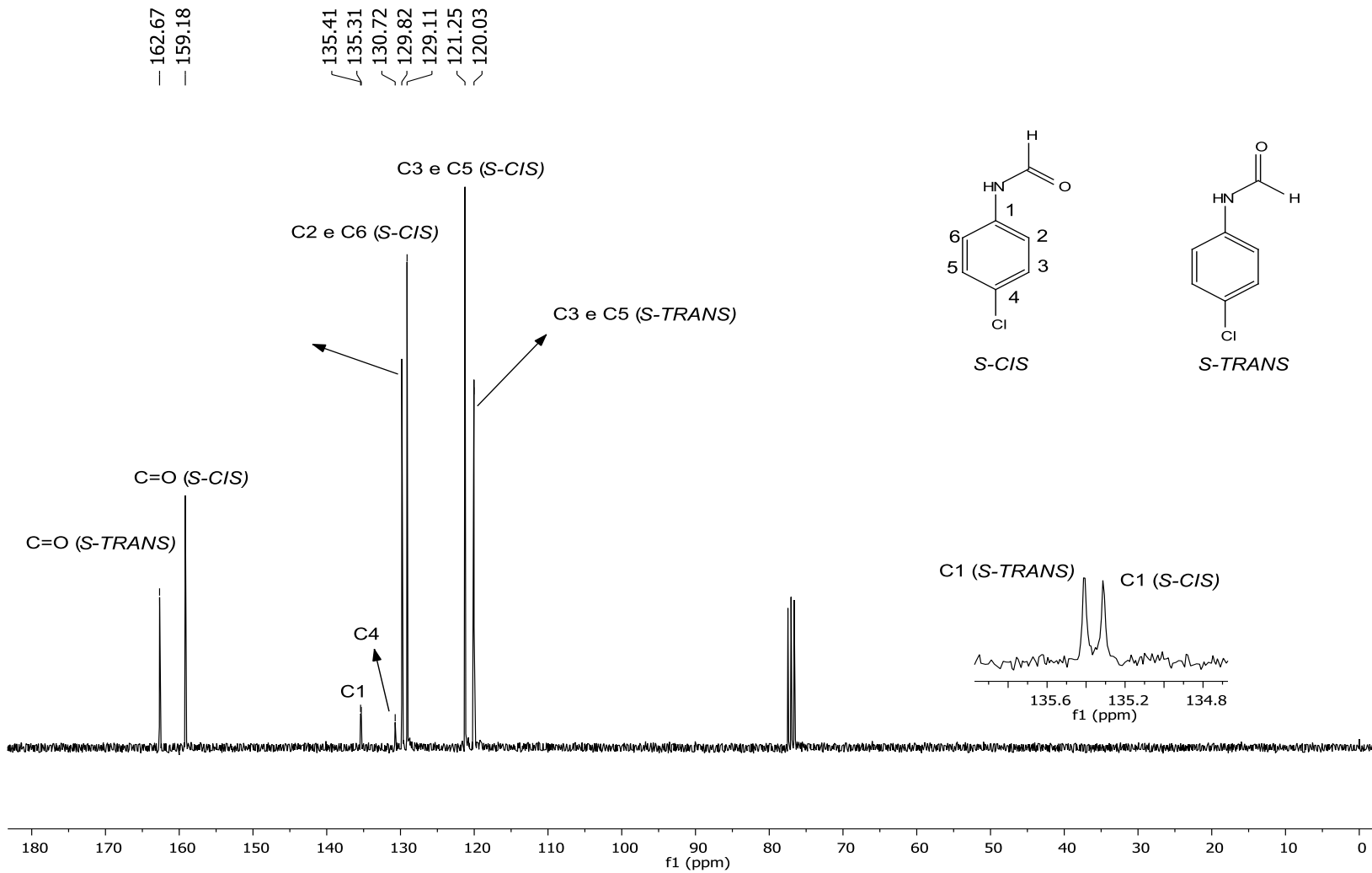


Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-clorofenil)formamida (01).

As atribuições dos sinais foram confirmadas por comparação com dados da literatura. Na tabela 1 estão apresentados os valores de RMN de ^1H e de ^{13}C obtidos experimentalmente e os valores encontrados na literatura (PACE et al., 2016) para a *N*-(4-clorofenil)formamida (01).

Tabela 1: Comparação entre os valores de RMN de ^1H e de ^{13}C reportados na literatura (500MHz, CDCl_3) e os valores encontrados experimentalmente (300MHz, CDCl_3).

	Hidrogênio					Carbono			
	<i>s-cis</i>		<i>s-trans</i>			<i>s-cis</i>		<i>s-trans</i>	
	Exp.	Lit.	Exp.	Lit.		Exp.	Lit.	Exp.	Lit.
H3 e H5	7,29	7,30	7,33	7,34	C3 e C5	121,3	121,2	120,0	120,3
H2 e H6	7,51	7,50	7,05	7,03	C2 e C6	129,1	129,3	129,8	130,0
NH	7,82	7,19 (s)	8,77	7,69	C1	135,3	135,2	135,4	135,4
HC=O	8,36	8,38	8,66	8,64 (d)	C4	130,7	–	130,7	–
					C=O	159,2	158,9	162,7	161,2

Exp. Experimental; Lit. literatura (PACE et al., 2016)

No espectro de massas (Figura 13) pode-se observar o pico do íon molecular em m/z 155 que corresponde a massa molecular do composto e tem-se o pico base em m/z 127.

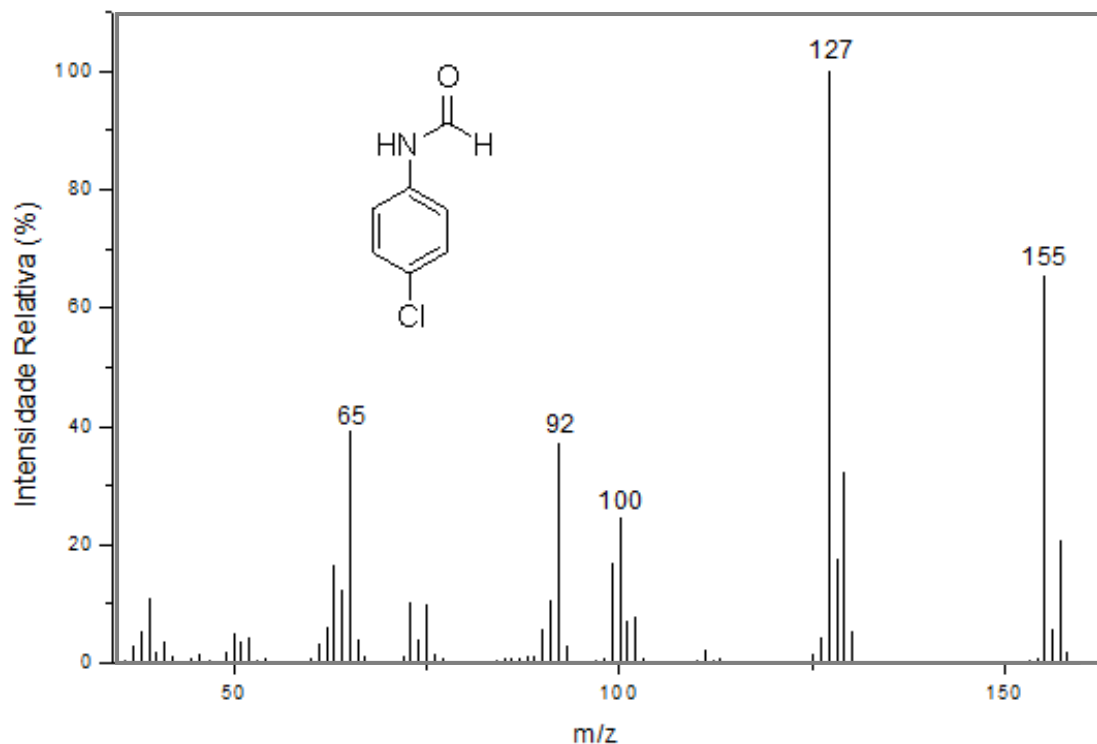


Figura 13: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da *N*-(4-clorofenil)formamida (01).

No espectro no Infravermelho (Figura 14), observam-se as bandas em 1667 cm^{-1} característica do estiramento C=O de amidas, em 3256 cm^{-1} correspondentes ao estiramento da ligação N-H, em 762 cm^{-1} correspondente à deformação angular fora do plano para a conformação *s-cis* e em 610 cm^{-1} para a deformação angular fora do plano para a conformação *s-trans* (BARBOSA, 2007).

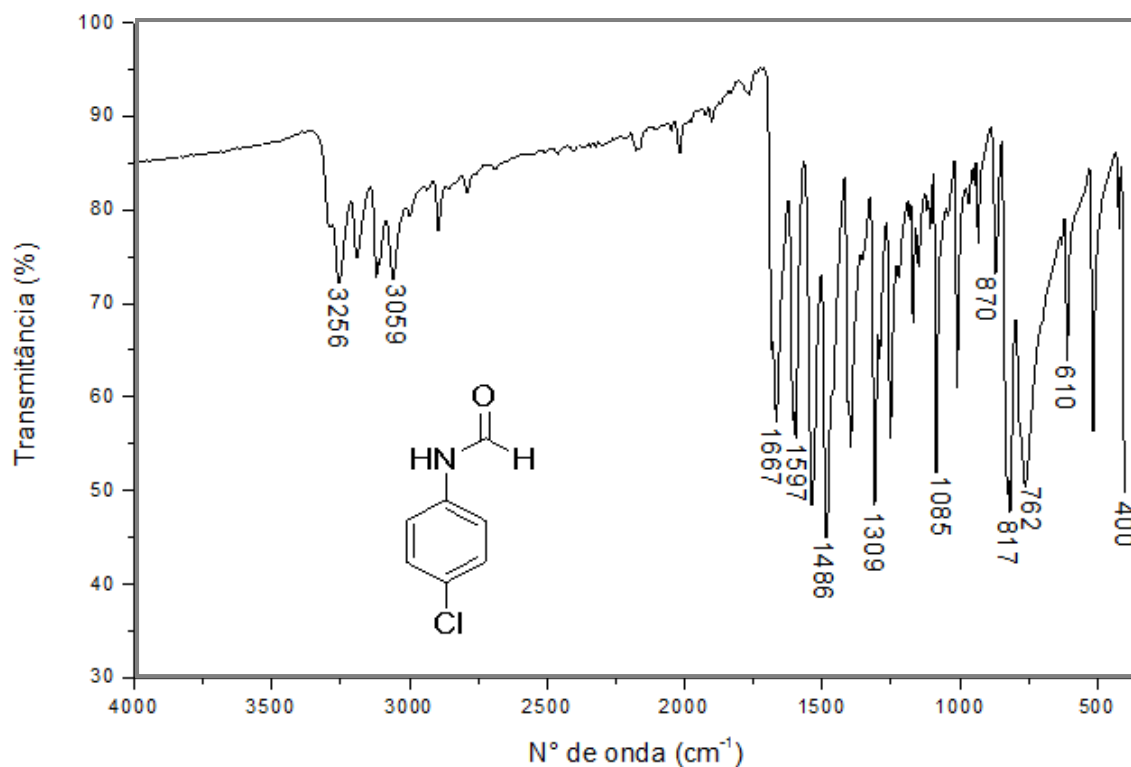
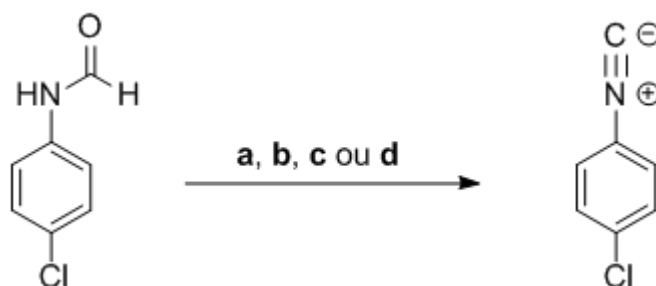


Figura 14: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da *N*-(4-clorofenil)formamida (01).

As formamidas obtidas foram então utilizadas como material de partida para a síntese das isonitrilas correspondentes. Quatro metodologias foram inicialmente avaliadas, utilizando-se a *N*-(4-clorofenil)formamida como material de partida (Esquema 4).



Esquema 3: Síntese da *p*-clorofenilisonitrila a partir da *p*-clorofenilformamida. **a)** Et₃N, DCM, TCT, MO, 50 °C, 5 min. **b)** Ph₃P, I₂, Et₃N, DCM, t.a., 6h. **c)** *p*-TsCl, DABCO, MeCN, N₂, 0 °C → t.a., 8h. **d)** PhOPOCl₂, Et₃N, DCM, t.a., 1 h.

A primeira metodologia testada utiliza a trietilamina (Et_3N) e o cloreto cianúrico (TCT) em diclorometano para fornecer a desidratação da formamida. No entanto, não foi observado o consumo total da formamida, mesmo aumentando o tempo de reação no micro-ondas, por este motivo, resultou em um rendimento tão baixo (10%). Outras metodologias foram então avaliadas.

Na segunda metodologia utilizou o I_2 , a Ph_3P e a Et_3N em DCM para fornecer a desidratação da formamida, nesta reação formou uma quantidade maior do produto, porém não consumiu todo o material de partida, sendo necessário utilizar métodos de separação. Para obter o produto puro foi feito uma coluna cromatográfica flash, utilizando como fase móvel hexano: acetato de etila (9:1), no qual forneceu o produto com 50% de rendimento, ainda não satisfeita com o rendimento, o tempo de reação e o processo de purificação, resolveu-se testar outra metodologia a fim de comparar os resultados.

Na terceira metodologia utilizou o *p*-TsCl e o DABCO em acetonitrila para fornecer a desidratação da formamida, porém não houve o consumo dos reagentes e outra metodologia foi testada.

Nesta quarta metodologia utilizou o diclorofosfato de fenila (PhOPOCl_2) e trietilamina em DCM como agentes desidratantes da formamida. Esta reação se mostrou muito rápida e eficiente, pois proporcionou o consumo de todo o material de partida, não sendo necessária a utilização de métodos cromatográficos para obtenção do produto puro. Sendo assim, as duas isonitrilas sintetizadas neste trabalho foram obtidas por esta metodologia, devido à facilidade e rapidez da síntese.

As Isonitrilas obtidas foram caracterizadas por RMN de ^1H , de ^{13}C , Massas e Infravermelho. Os dados espectroscópicos do composto *N*-(4-clorofenil)isonitrila seguem apresentados como exemplo.

No espectro de massas (figura 15), obteve-se o pico do íon molecular em m/z 137, que corresponde à massa molar do composto esperado, e que também corresponde ao pico base.

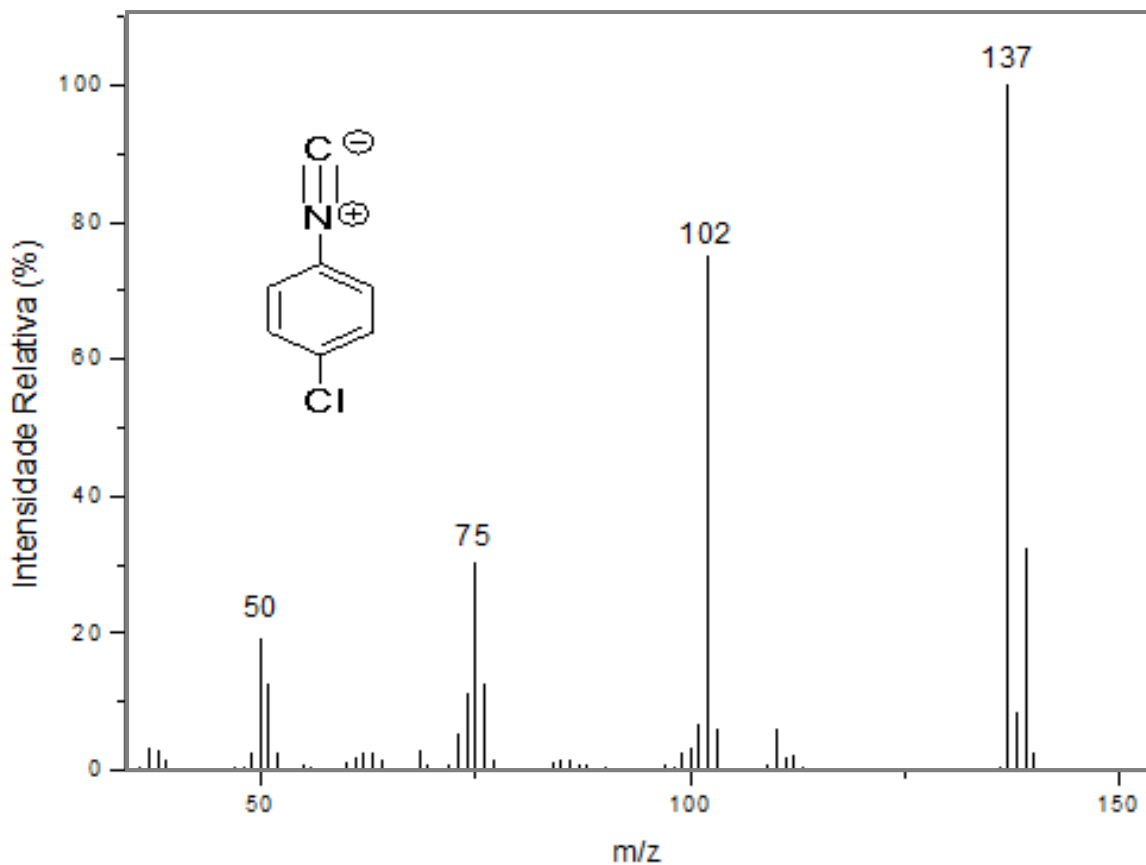


Figura 15: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da *N*-(4-clorofenil)isonitrila (03).

No espectro no infravermelho (Figura 16), observam-se as bandas em 2123 cm^{-1} característica do estiramento $\text{C}\equiv\text{N}$ de isonitrilas, e em 736 cm^{-1} correspondentes ao estiramento da ligação C-Cl (BARBOSA, 2007).

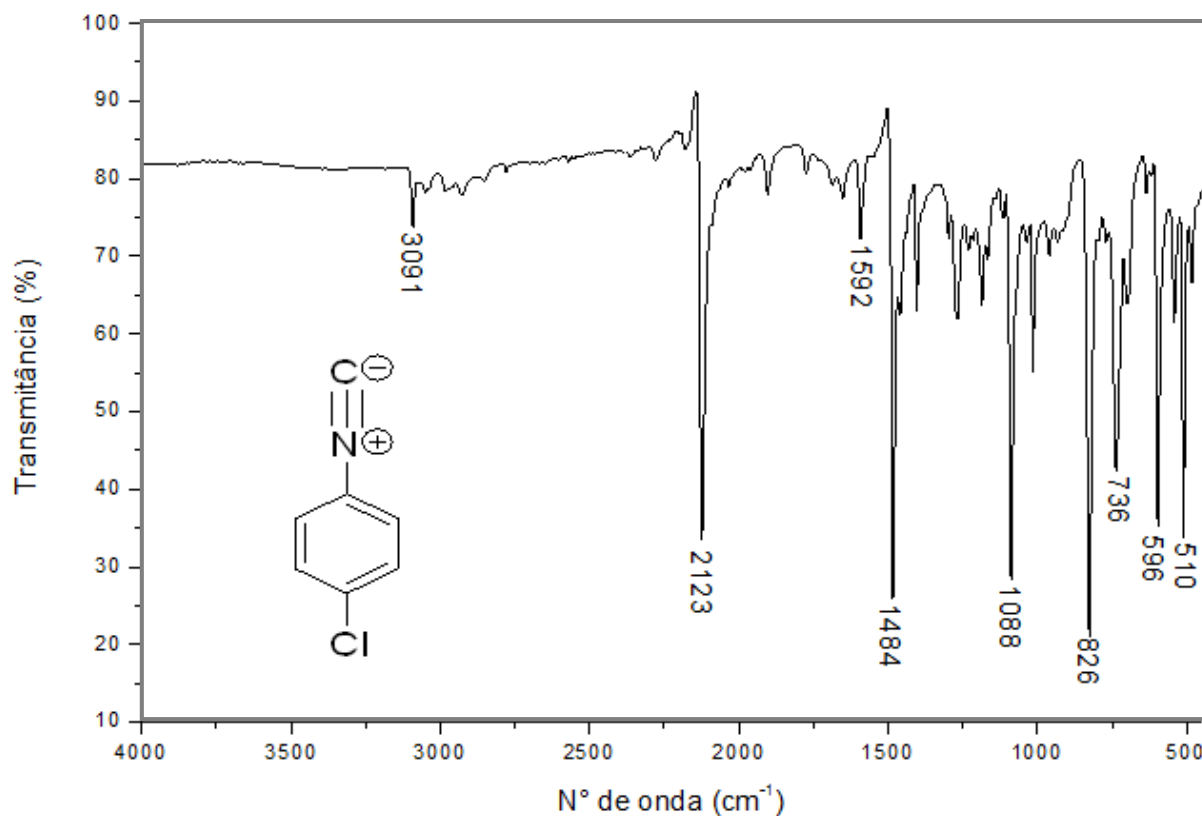


Figura 16: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da *N*-(4-clorofenil)isonitrila (03).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 17) observa-se um quarteto aparente devido à sobreposição dos dois dupletos na região de aromáticos (integrado num total de quatro hidrogênios) referente aos átomos de hidrogênio H2/H6 e H3/H5. O desaparecimento dos sinais em δ 8,76 e 8,35 referente ao átomo de hidrogênio ligado ao carbono carbonílico dos confôrmeros *s-trans* e *s-cis* da formamida, também ajuda a verificar a formação da isonitrila.

No espectro de RMN de ^{13}C (figura 18) temos o sinal característico da isonitrila em δ 165,4 e o desaparecimento dos sinais em δ 162,7 e 159,2 referentes ao carbono carbonílico dos confôrmeros *s-trans* e *s-cis* da formamida, o que confirma a formação da isonitrila.

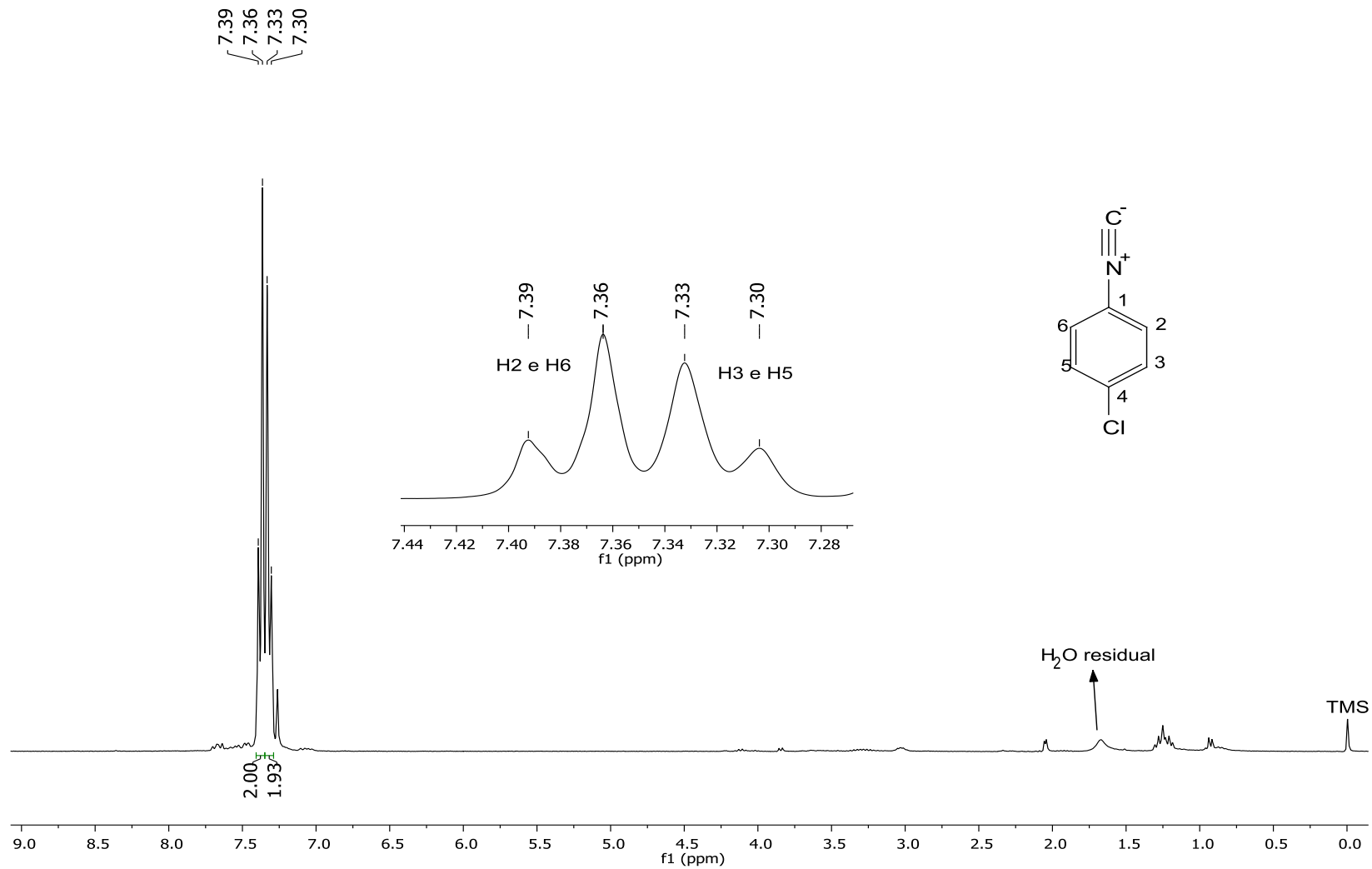


Figura 17: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-clorofenil)isonitrila (03).

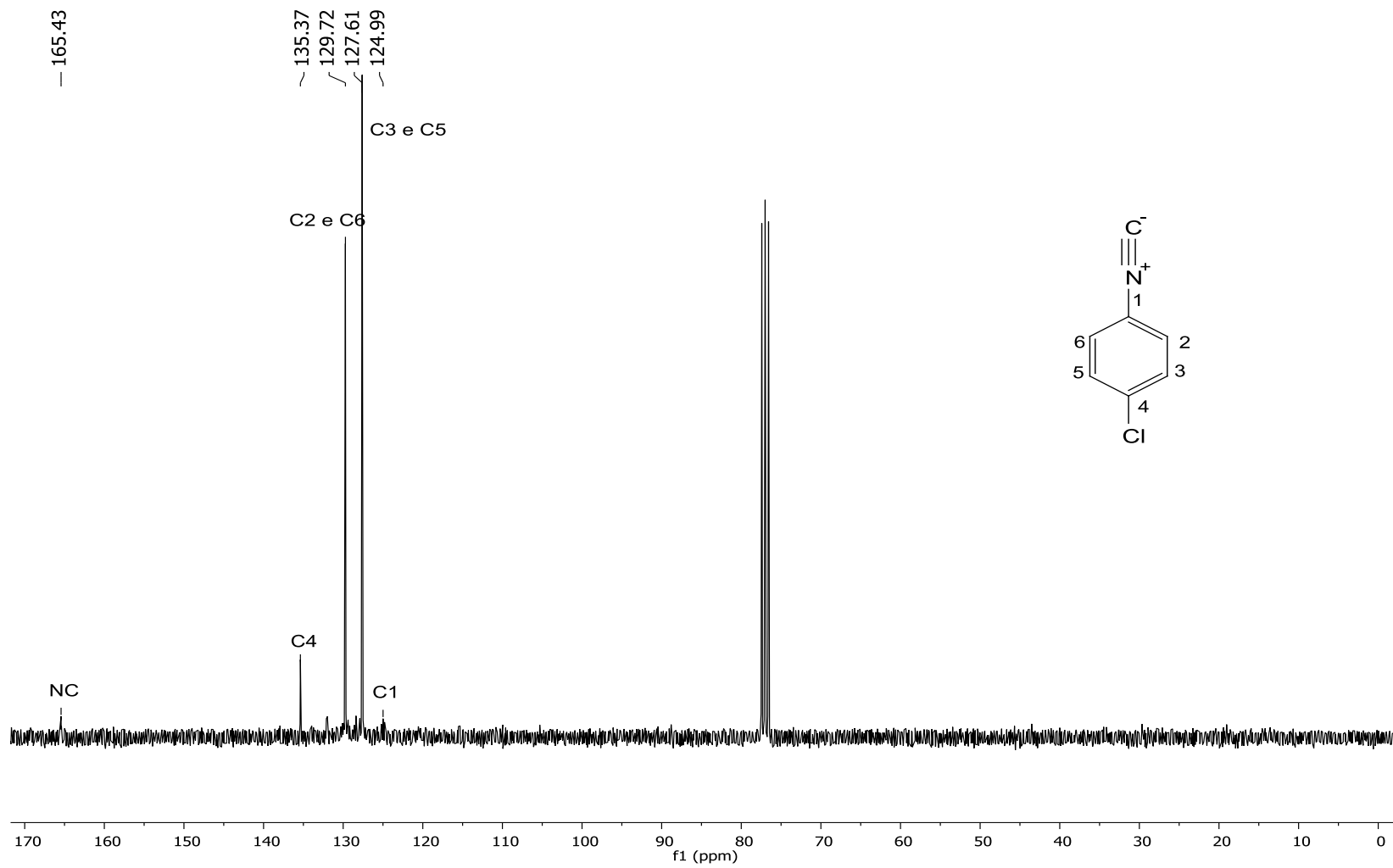
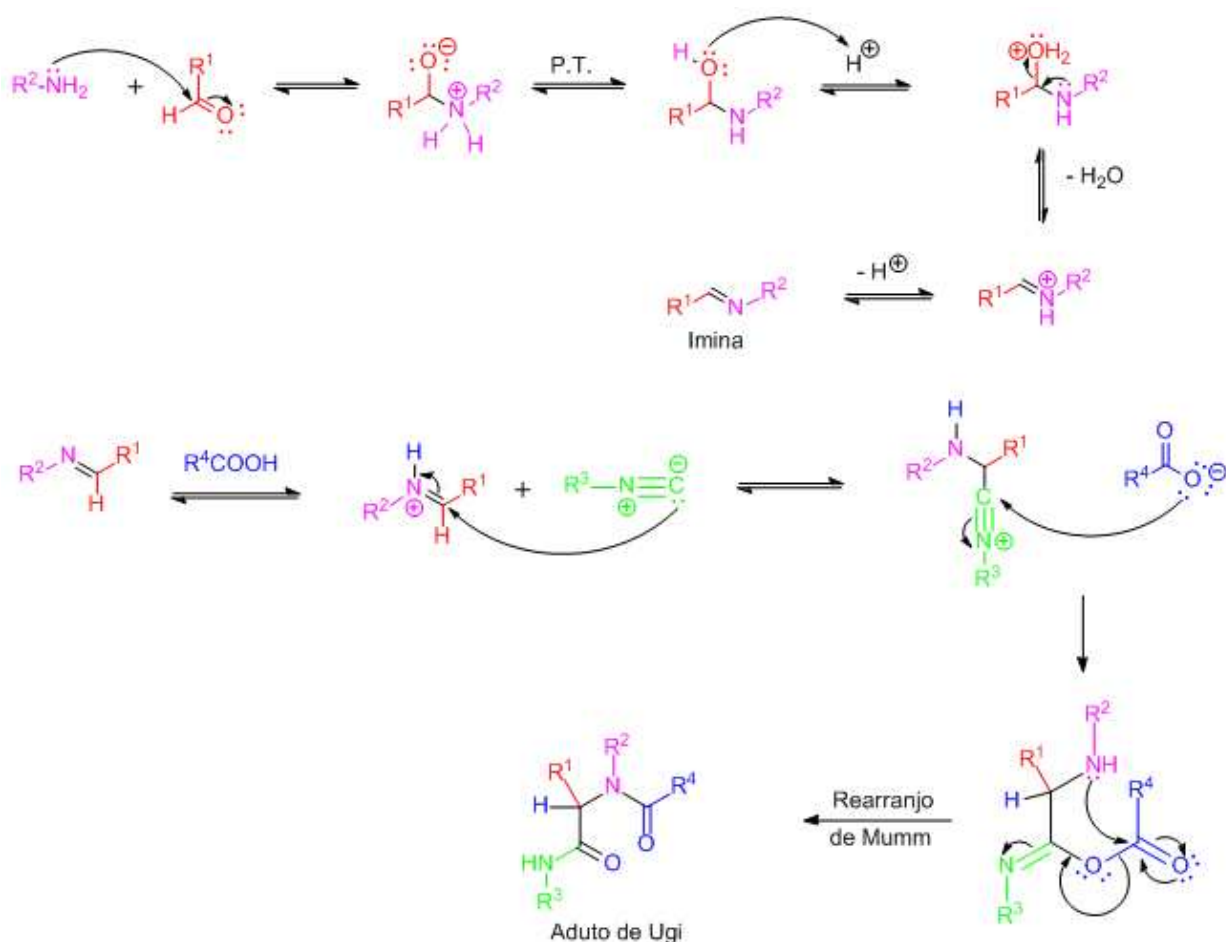


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-clorofenil)isonitrila (03).

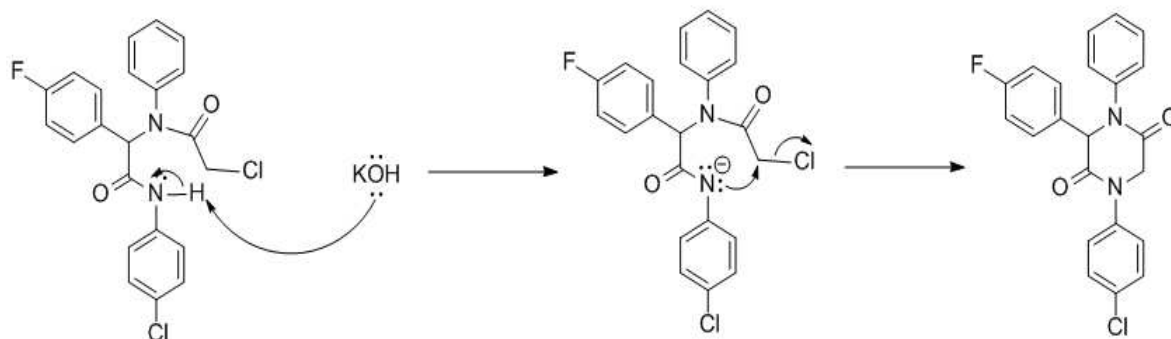
3.1.2. Síntese das 2,5-dicetopiperazinas

As dicetopiperazinas sintetizadas neste trabalho foram obtidas a partir dos adutos de Ugi, este aduto é classificado como um dipeptídeo e foi obtido através de uma reação multicomponente, denominada tetracomponente de Ugi, no qual envolve primeiramente a condensação entre um aldeído e uma amina para formar o íon imínio, e que, posteriormente reage com o ácido cloroacético e com a isonitrila. O mecanismo proposto para essa reação pode ser observado no Esquema 5 (ALVIM; et al., 2014). Esta reação foi feita em metanol, à temperatura ambiente e o tempo estimado foi de 24 horas. Neste trabalho não foi caracterizado os adutos de Ugi obtidos, pois o objetivo era sintetizar o anel 2,5-dicetopiperazínico, sendo assim, prosseguiu-se com a etapa de fechamento do anel sem fazer a purificação dos adutos.



Esquema 4: Mecanismo proposto para a reação de formação do aduto de Ugi.

Para obter o núcleo 2,5-dicetopiperazina, foi feita a reação de ciclização do aduto de Ugi no qual envolveu uma reação do tipo S_N2 , utilizando como base o hidróxido de potássio em banho ultrassônico com um tempo estimado de 1 hora, o mecanismo proposto para essa reação pode ser observado no Esquema 6.



Esquema 5: Proposta mecanística para a formação do anel 2,5-dicetopiperazínico.

Para a discussão dos resultados obtidos, serão apresentados os espectros do composto 16. Para os demais compostos sintetizados, os espectros se encontram no apêndice (página 91).

No espectro de RMN de 1H (Figura 19), observam-se dois dupletos em δ 5,01 e 4,41 (integrados para 1H cada) que foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos $H6'$ e $H6''$, além do simpleto em δ 5,68 (integrado para 1H) que foi atribuído ao átomo de hidrogênio $H3$, a presença desses sinais confirma a formação do anel 2,5-dicetopiperazínico. Os demais sinais de hidrogênio presentes no espectro são referentes aos hidrogênios aromáticos e foram atribuídos com o auxílio dos espectros bidimensionais COSY, HSQC e HMBC, apresentados nas Figuras 20, 22 e 23.

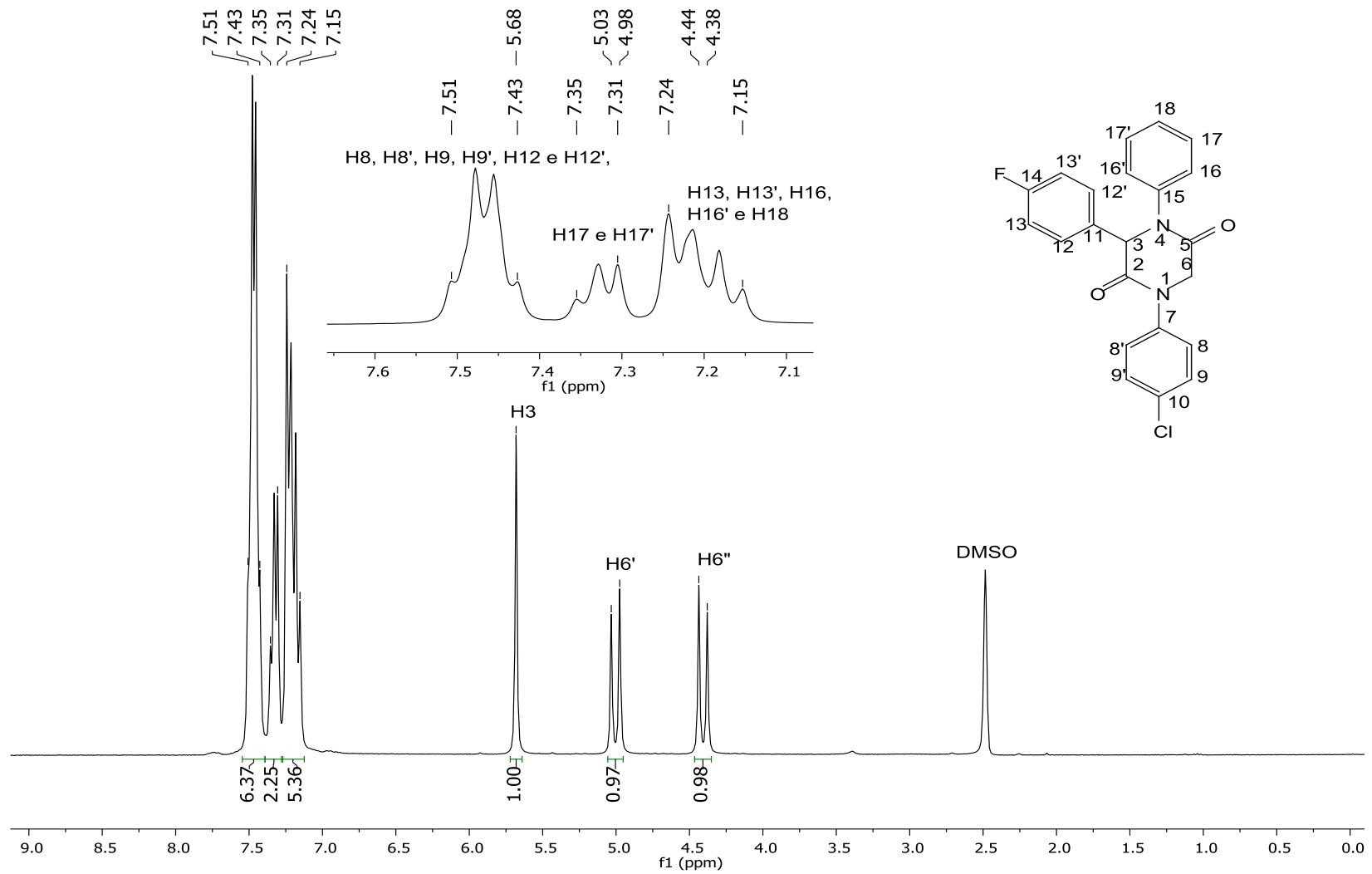


Figura 19: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) da 2,5-diketopiperazina (16).

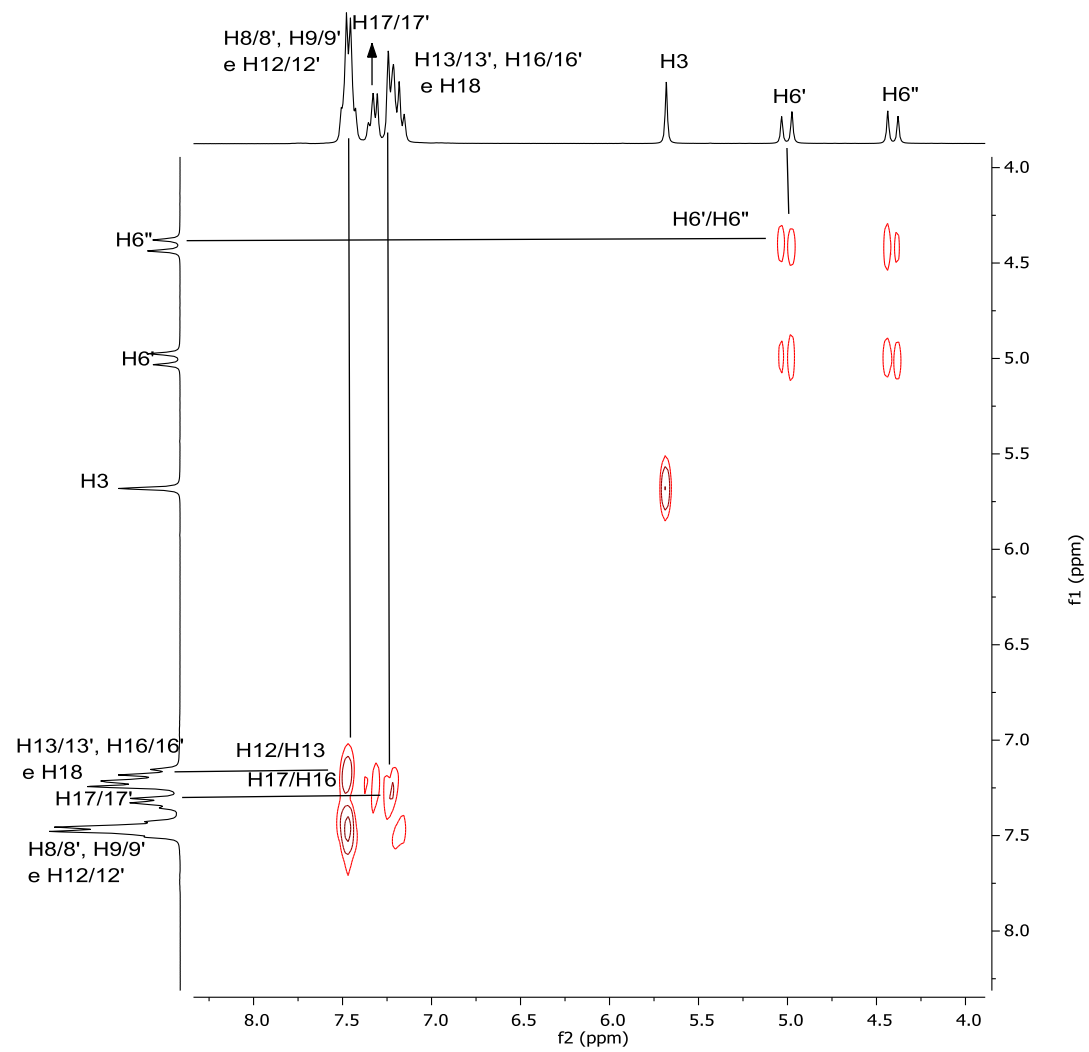


Figura 20: Mapa de contorno COSY para o composto (16).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21), observam-se os sinais em $\delta 164,3$ e $163,3$ que são referentes às carbonilas C2 e C5 respectivamente, e os sinais em $\delta 66,4$ e $52,3$ foram atribuídos aos carbonos C3 e C6, respectivamente. Estes sinais são diagnosticados para a confirmação do anel 2,5-dicetopiperazínico. Os sinais dos carbonos do anel aromático que contém o átomo de flúor foram facilmente atribuídos devido ao acoplamento heteronuclear entre esses dois tipos de átomos, o que resulta no desdobramento dos sinais dos átomos de carbono do anel, que aparecem na forma de dupletos. O sinal do carbono em que o flúor está diretamente ligado (C14) foi observado em $\delta 162,2$ com um valor de $J = 243$ Hz; o sinal dos carbonos *orto* em relação ao flúor (C13) foi observado em $\delta 116,0$ com $J_{orto} = 21,8$ Hz; o sinal referente aos carbonos que estão na posição *meta* em relação ao átomo de flúor (C12) foi observado em $\delta 129,9$ com $J_{meta} = 9,0$ Hz; já o sinal do carbono que se encontra na posição *para* em relação ao átomo de flúor (C11) foi observado em $\delta 133,4$ com $J_{para} = 3,0$ Hz. Os valores de constante de acoplamento obtidos para cada um dos carbonos estão de acordo com os valores previstos com base na literatura (PAVIA, 2012). Os demais carbonos aromáticos foram atribuídos com o auxílio dos espectros bidimensionais HSQC e HMBC (Figuras 22 e 23, respectivamente).

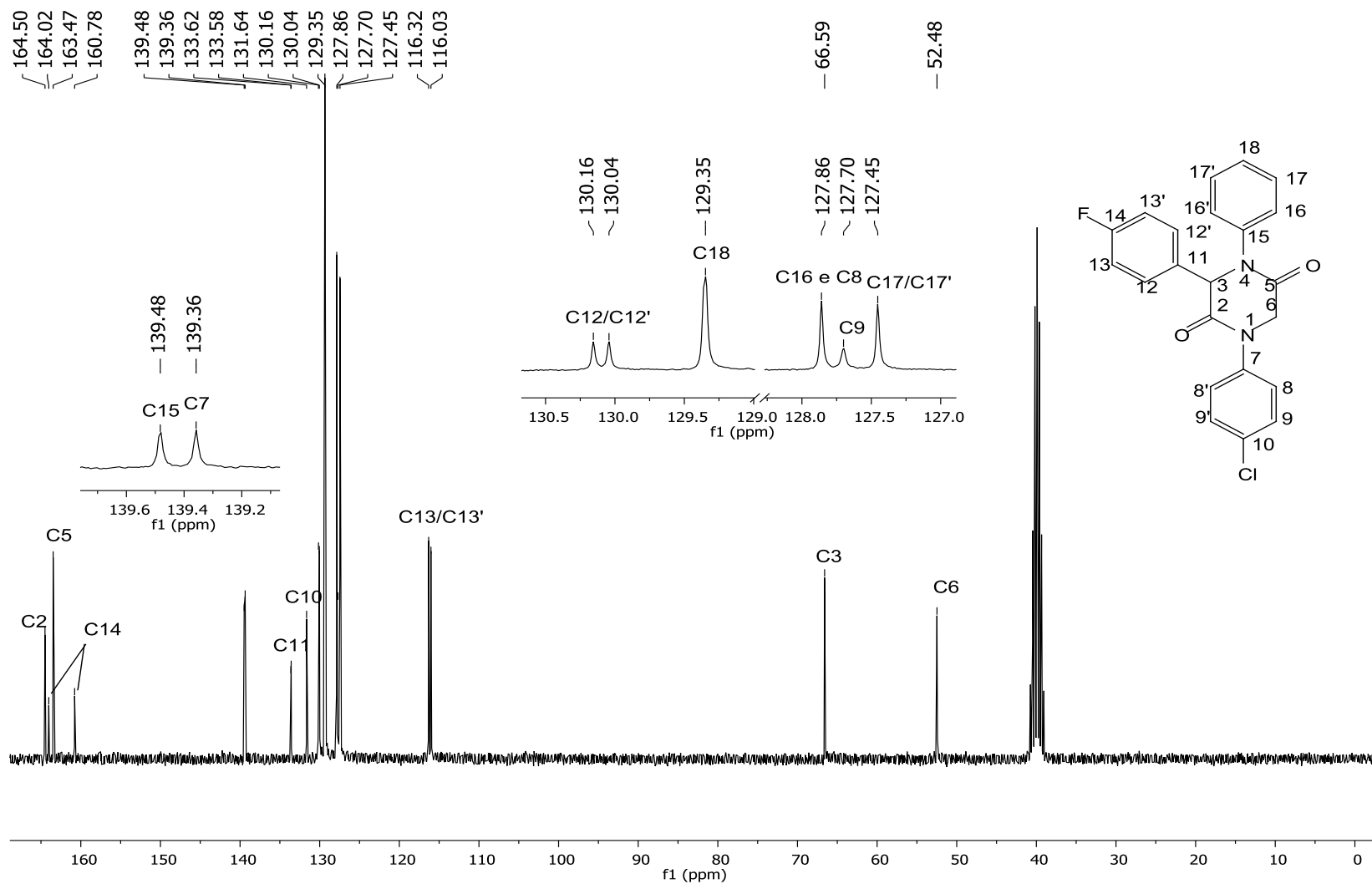


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) da 2,5-diketopiperazina (16).

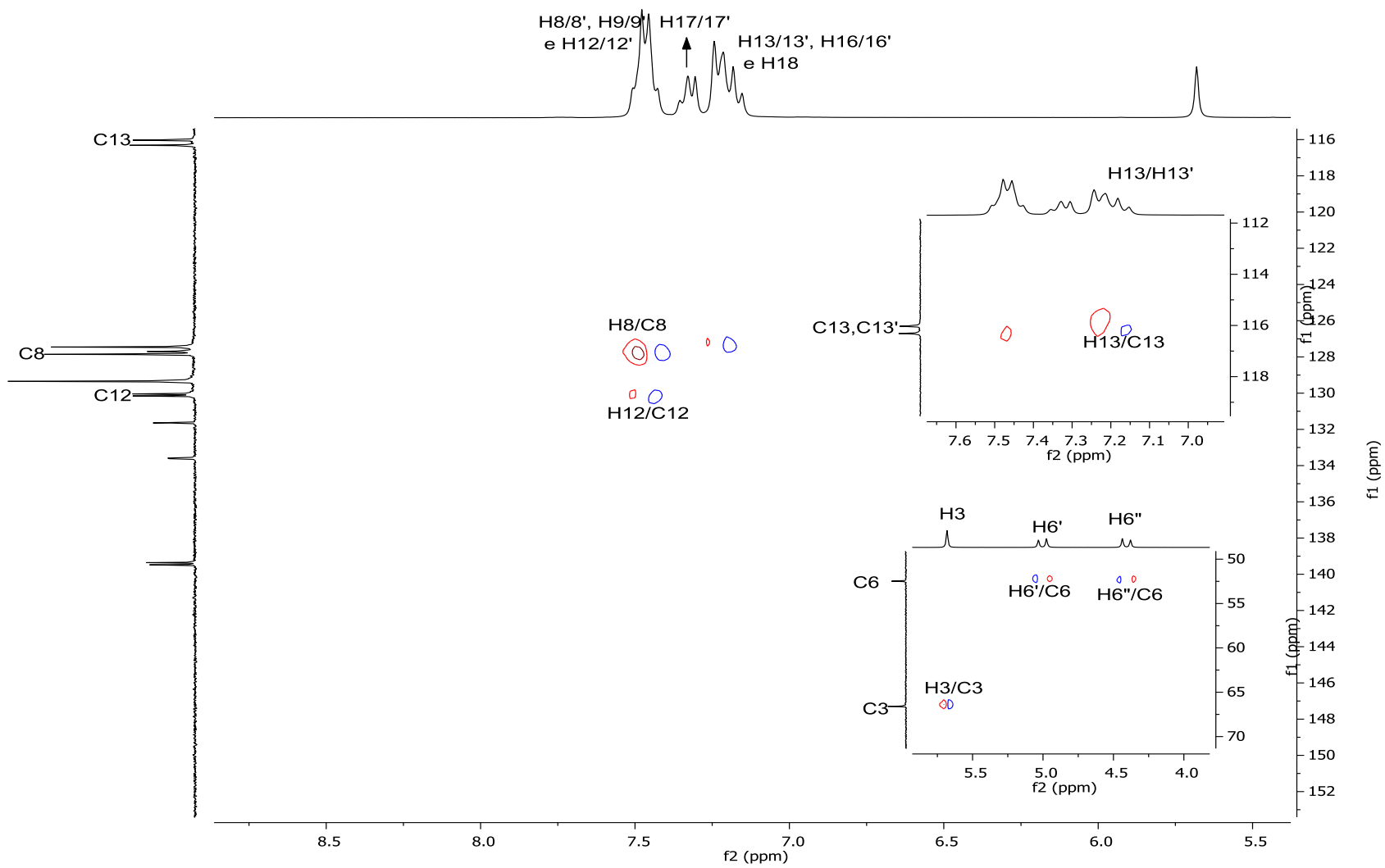


Figura 22: Mapa de contorno HSQC para a 2,5-diketopiperazina (16).

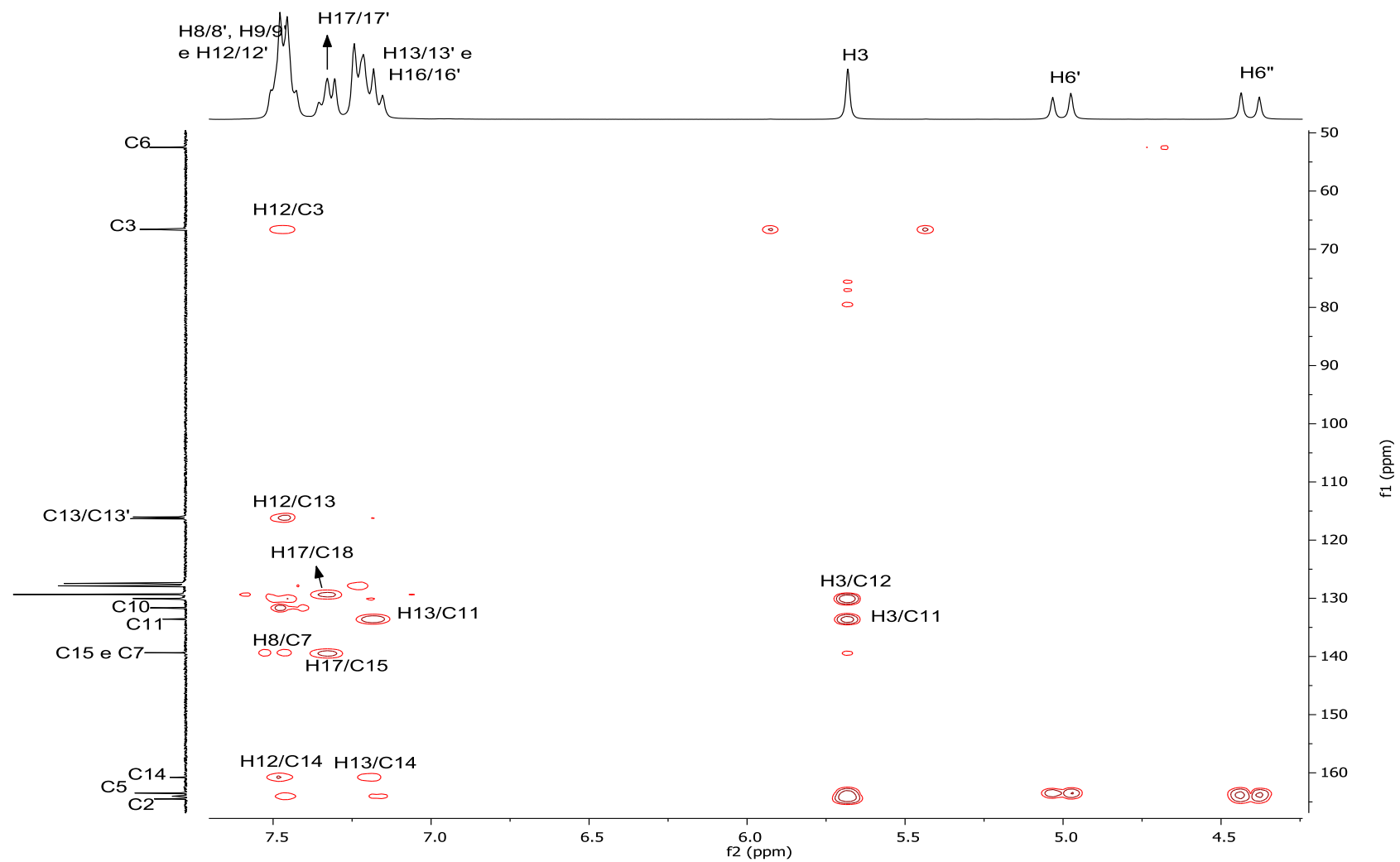


Figura 23: Mapa de contorno HMBC para a 2,5-dicetopiperazina (16).

No espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 24), pode-se observar o pico do íon molecular em m/z 394, que corresponde à massa molar do composto. A análise por espectrometria de massas de alta resolução apresentou uma massa exata de 345,0959 (M+H), compatível com a massa exata calculada (345,0962).

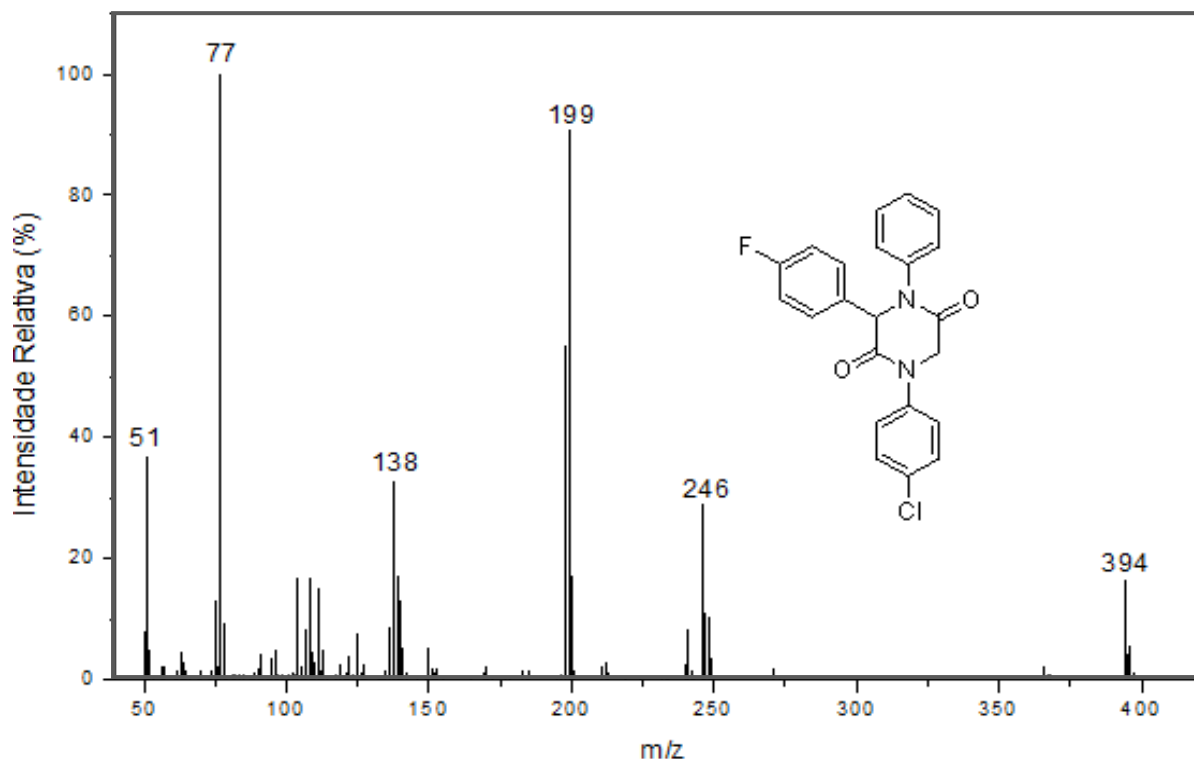


Figura 24: Espectro de massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (16).

No espectro no infravermelho (Figura 25) foi observado bandas em 1660 cm^{-1} característica do estiramento da ligação C=O de amidas, em 1230 cm^{-1} característica do estiramento da ligação C-F e em 762 cm^{-1} característica do estiramento da ligação C-Cl (BARBOSA, 2007).

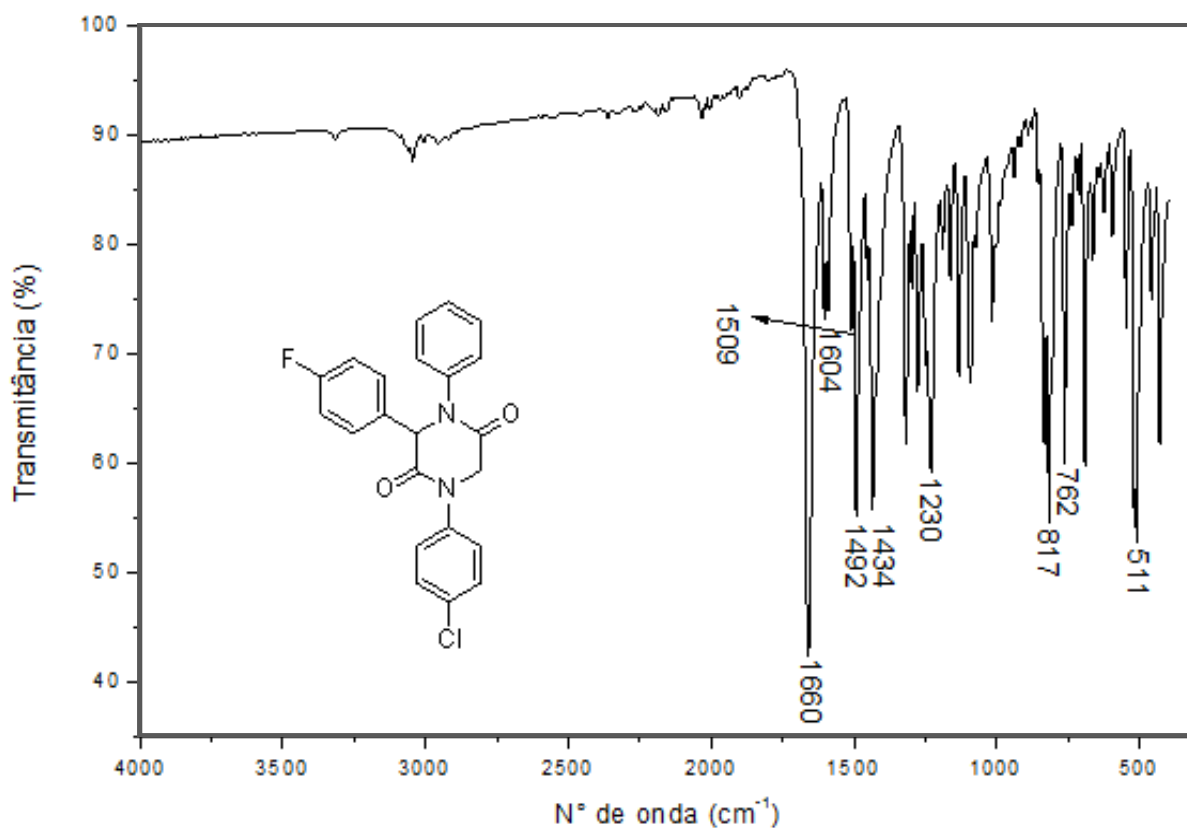


Figura 25: Espectro de infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (16).

Quatro das 2,5-dicetopiperazinas pretendidas neste trabalho não foram obtidas, ou seja, não se obteve êxito na etapa ciclização dos adutos de Ugi, possivelmente devido à presença de grupos volumosos na posição *orto* do anel aromático do aldeído precursor. Estes compostos (19, 20, 21 e 22) foram caracterizados utilizando RMN de ^1H (300 MHz), de ^{13}C (75 MHz), Espectrometria de massas e Infravermelho. Além disso, o composto 19 teve sua estrutura confirmada através da análise por difração de raios X (Figura 37, p. 80). Os dados espectroscópicos para o composto 19 são discutidos adiante.

A partir do espectro de RMN de ^1H do composto 19 podemos observar a presença dos sinais em δ 6,88, 3,91 e 3,79 que foram atribuídos aos hidrogênios H3, H6' e H6'', respectivamente, esses sinais foram de grande importância para caracterização do composto. A verificação de que não houve a ciclização foi devido à diferença nos deslocamentos químicos quando comparado com os compostos em que houve a formação do anel 2,5-dicetopiperazínico, uma vez que nesses casos esses sinais aparecem na

região entre 4 e 6 ppm. Os demais sinais estão representados com suas devidas atribuições na Figura 26. A atribuição dos sinais de hidrogênios foi realizada com o auxílio dos espectros bidimensionais COSY e NOESY que estão apresentados nas Figuras 27 e 28, respectivamente.

Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29) podem-se observar os sinais em δ 54,91 e em δ 42,68 referentes aos átomos de carbono C3 e C6, respectivamente, além dos sinais em δ 168,17 e δ 166,39 referentes as duas carbonilas C2 e C5, respectivamente. Os demais sinais são dos carbonos aromáticos presentes na estrutura do composto e eles foram atribuídos com o auxílio dos espectros bidimensionais HSQC e HMBC que estão apresentados nas Figuras 30 e 31, respectivamente.

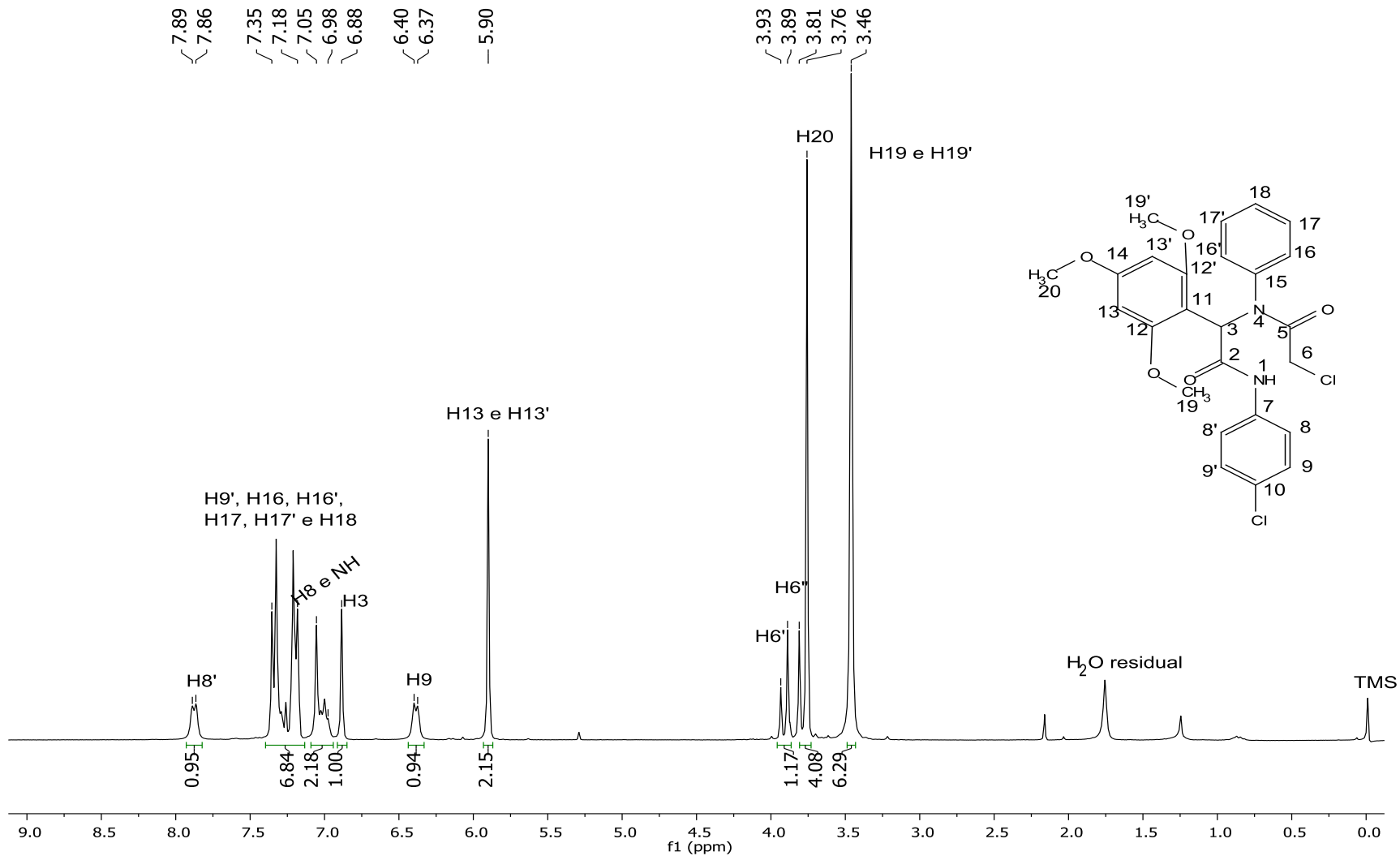


Figura 26: Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (19).

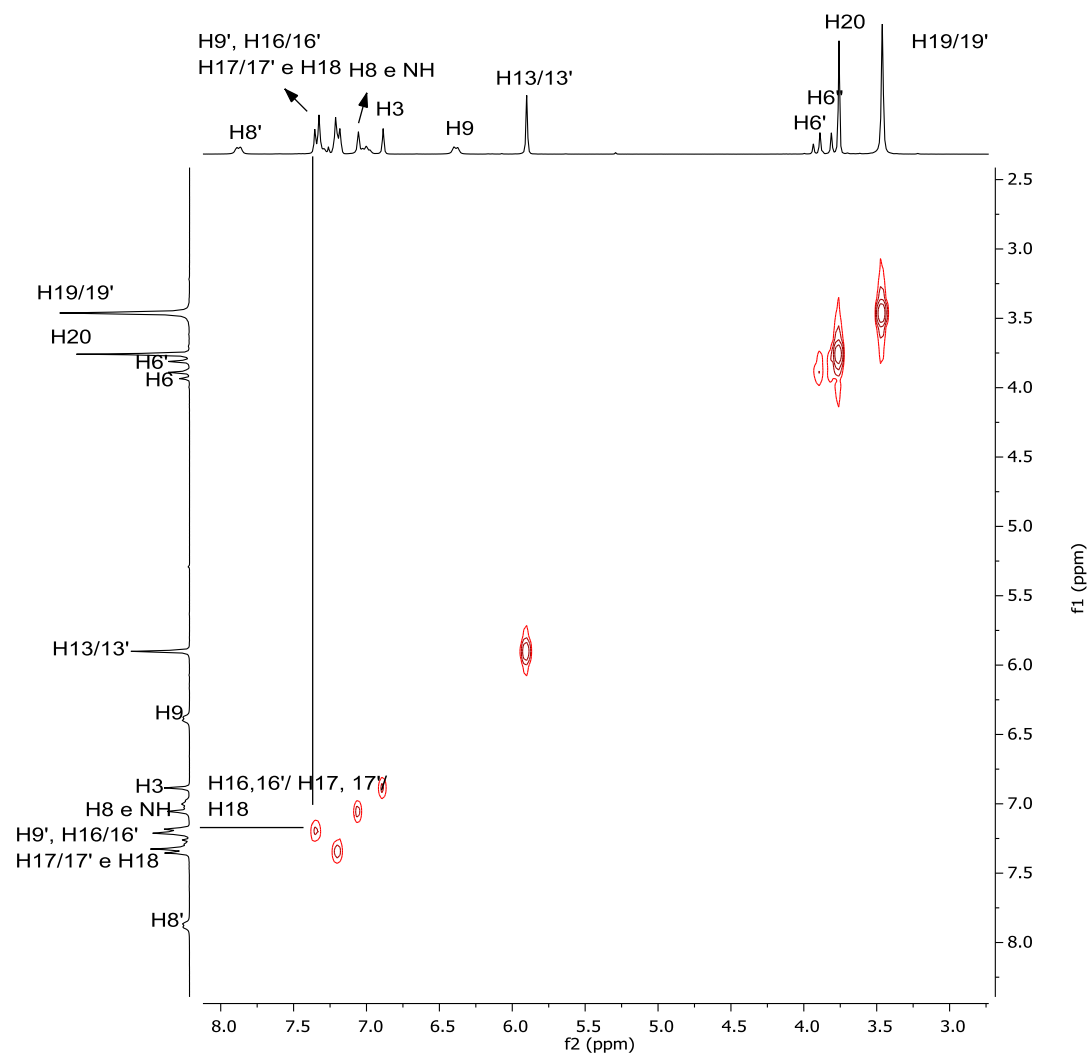


Figura 27: Mapa de contorno COSY (300 MHz, CDCl₃) do composto (19).

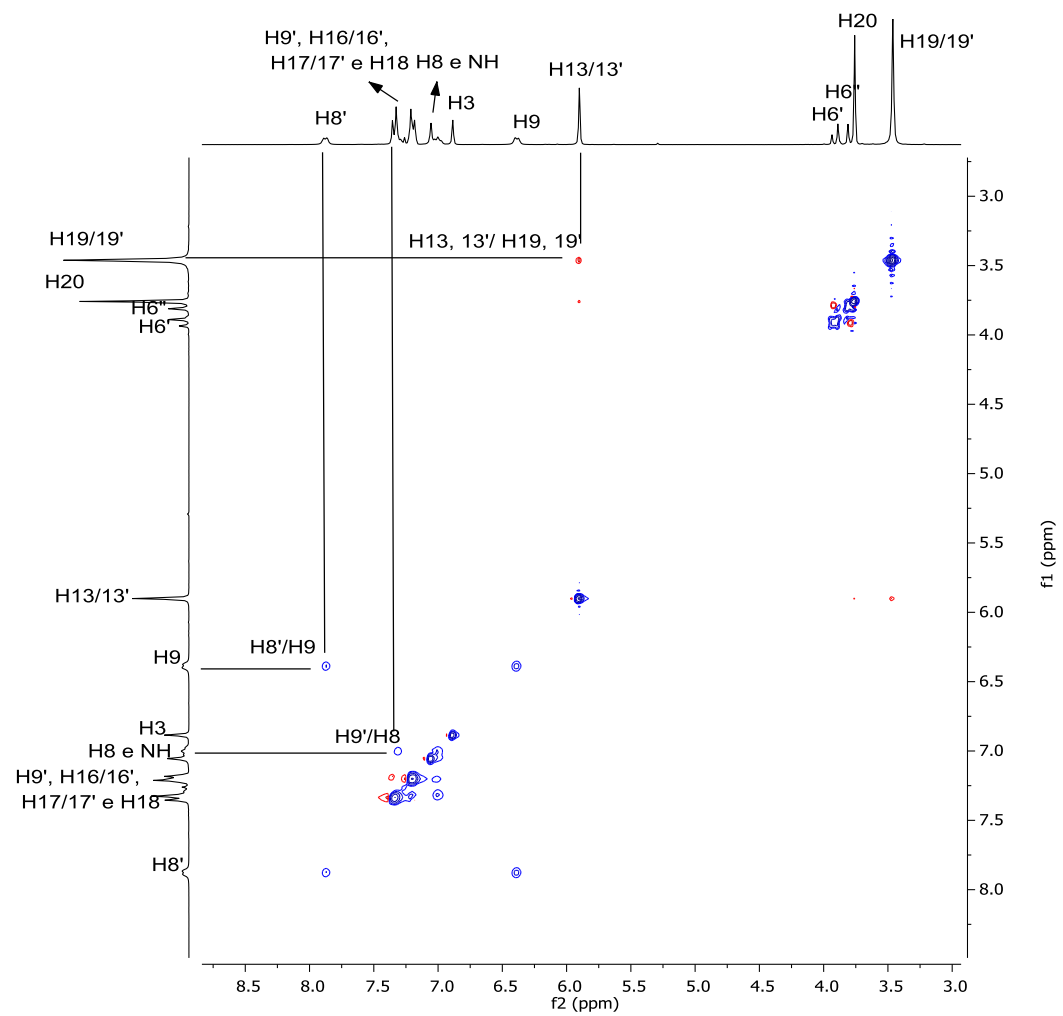


Figura 28: Mapa de contorno NOESY (300 MHz, CDCl₃) do composto (19).

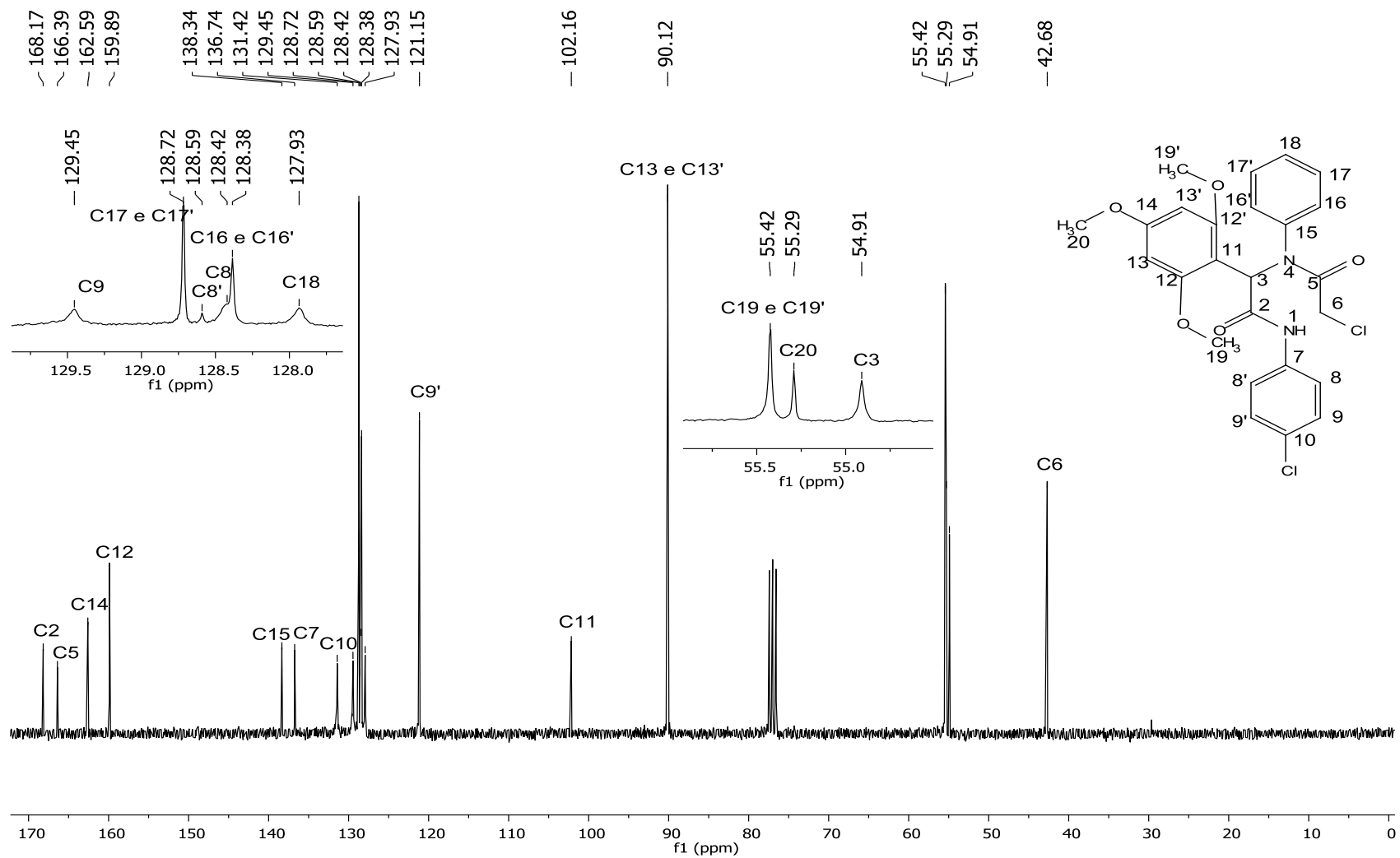


Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (19).

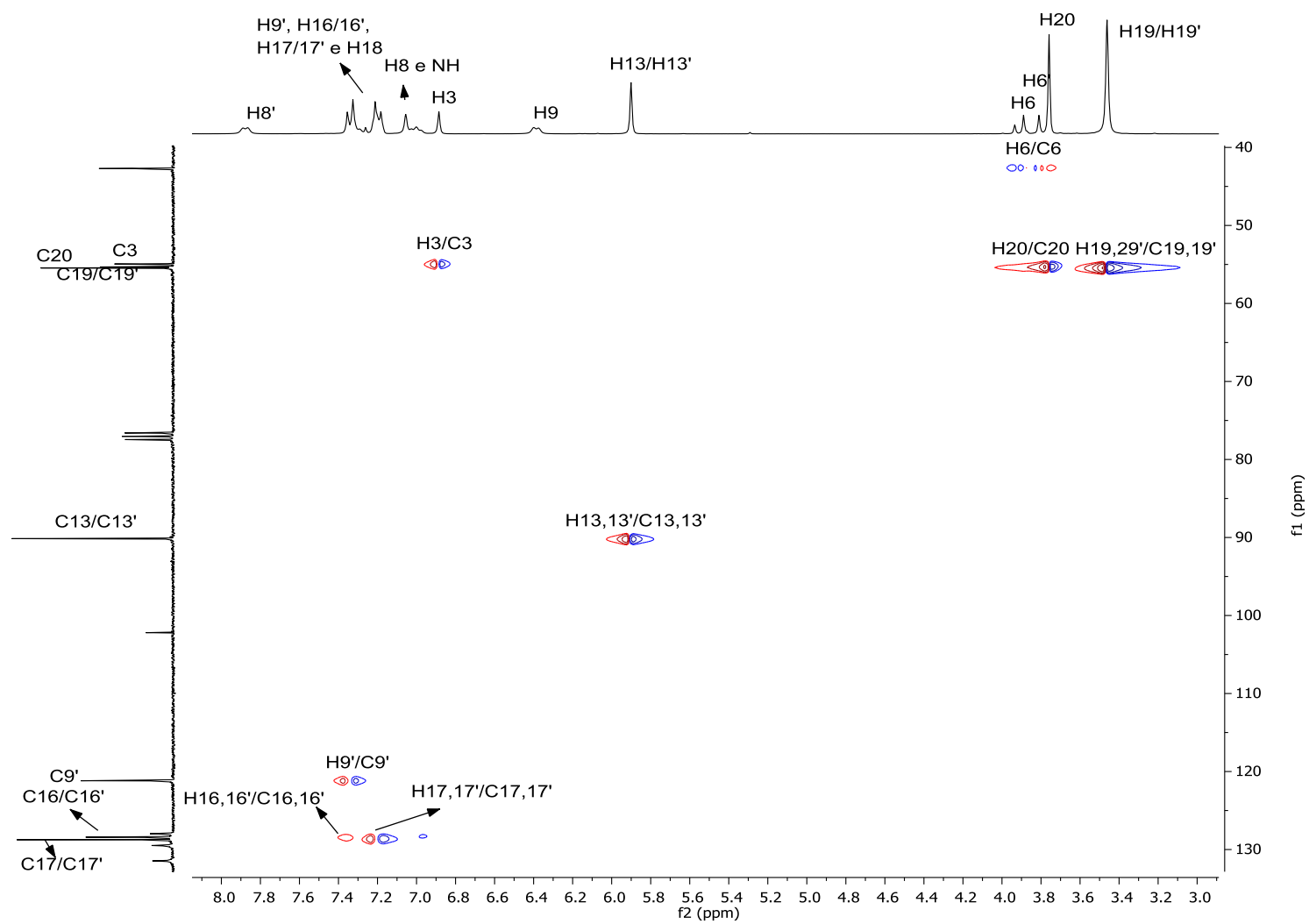


Figura 30: Mapa de contorno HSQC do composto (19).

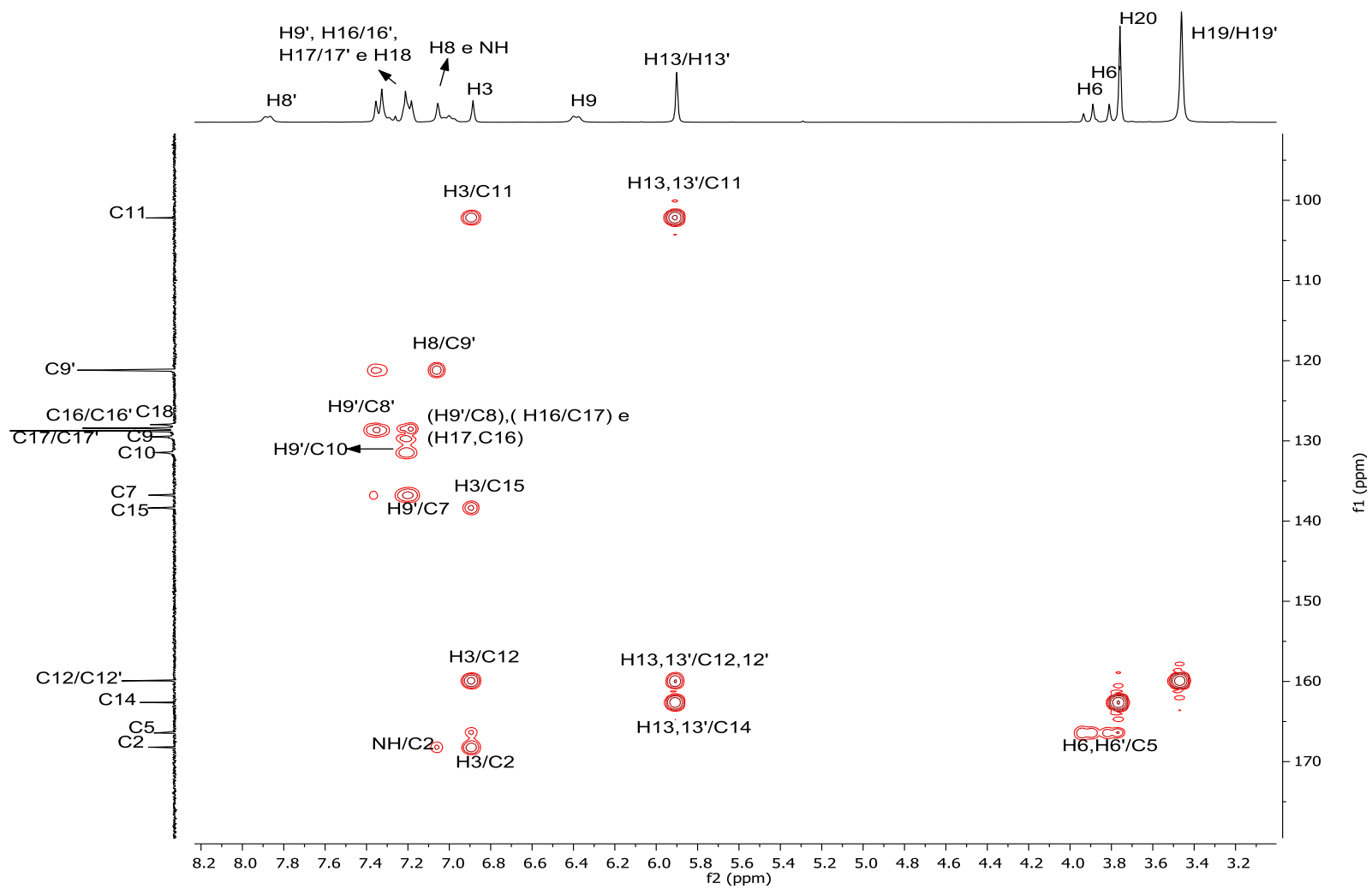
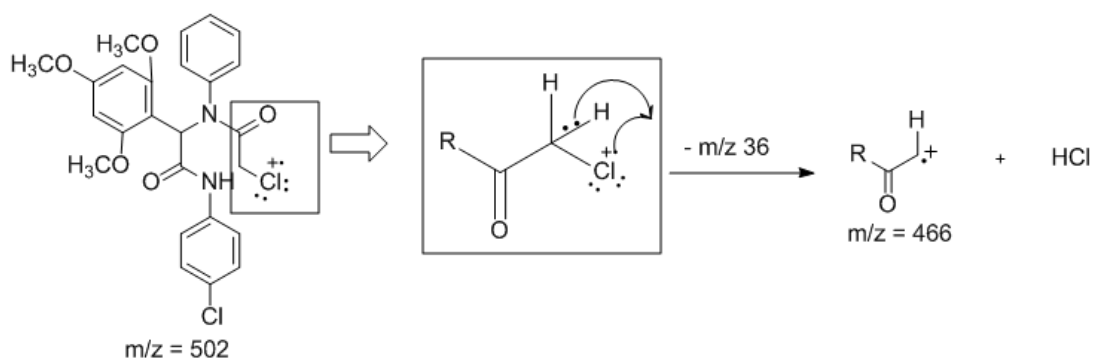


Figura 31: Mapa de contorno HMBC do composto (19).

Pelo espectro de massas por impacto de elétrons, (Figura 32) não foi possível observar o pico do íon molecular devido a fácil perda de uma molécula de HCl por fragmentação, conforme ilustrado no Esquema 7. O pico base foi obtido em m/z 179.



Esquema 6: Processo de fragmentação da molécula de m/z 502 para formar o pico em m/z 466.

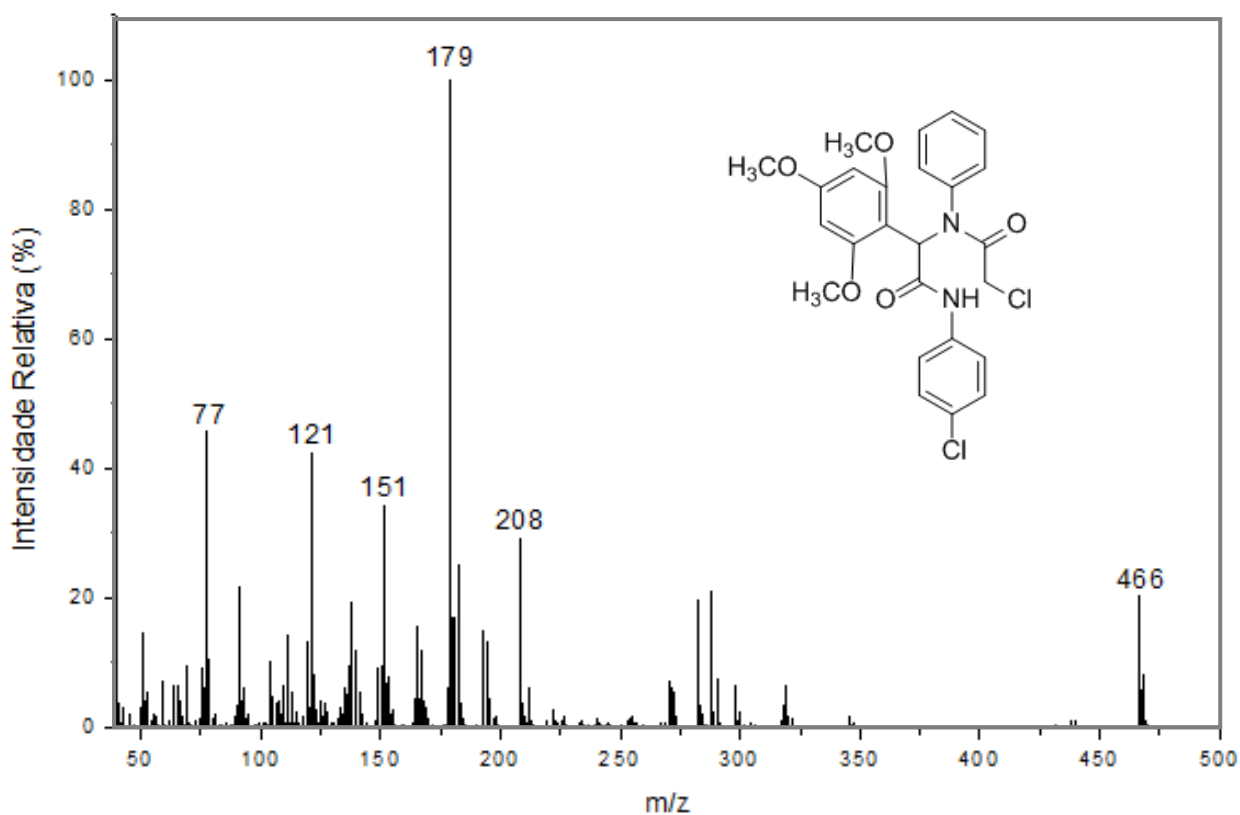


Figura 32: Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto (19).

No espectro no Infravermelho (Figura 33) observam-se as bandas em 1663 cm^{-1} característica de estiramento C=O de amidas, em 2945 cm^{-1} característica de estiramento da ligação C-H sp^3 e em 700 cm^{-1} característica do estiramento da ligação C-Cl (BARBOSA, 2007).

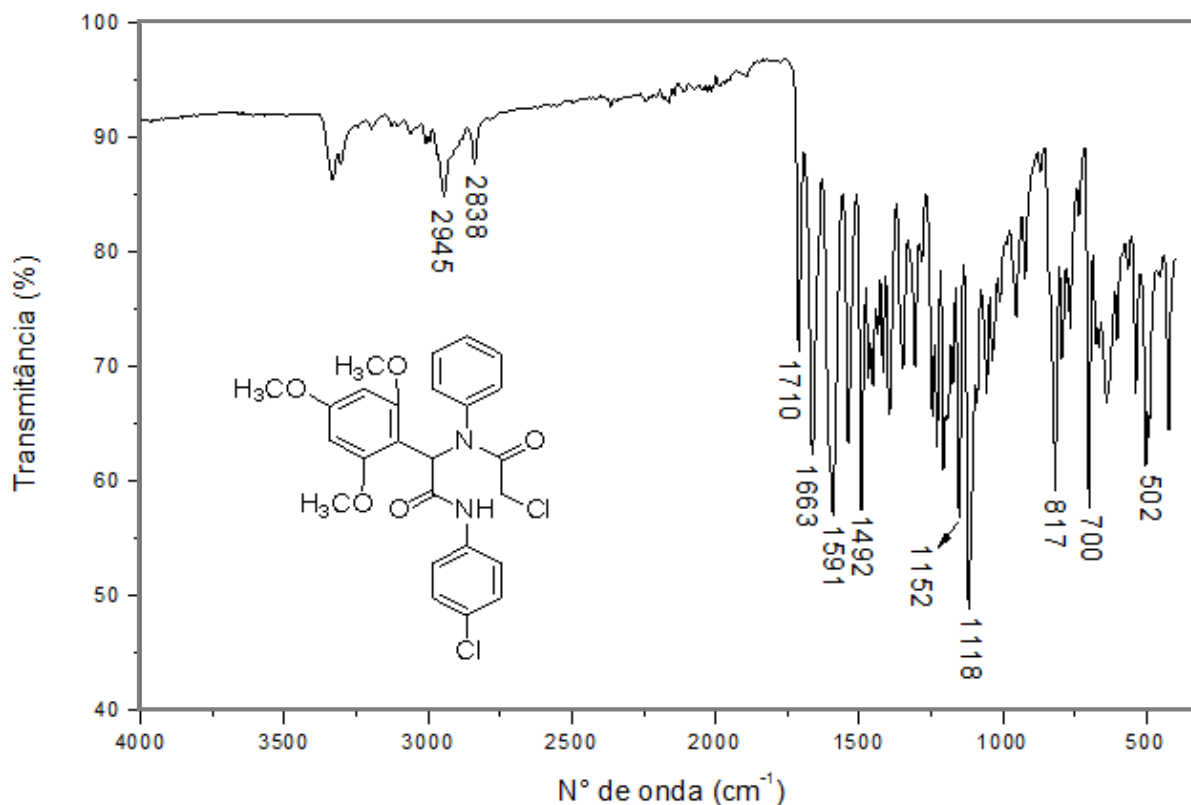


Figura 33: Espectro no infravermelho (FT-IR ATR) do composto (19).

3.2. Estruturas de Raios X

Os compostos 09, 13, 14 e 19 foram obtidos na forma de monocristais e submetidos a análises por difração de raios X. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela 2 e os diagramas ORTEP apresentados nas Figuras 34 a 37.

Tabela 2: Constantes de cela e determinação estrutural por DRXM dos compostos

		09	13	14	19
Sistema cristalino		monoclínico	triclínico	ortorrômbico	triclínico
Grupo espacial		P2 ₁	P-1	Pna2 ₁	P-1
Z / Z'		2/1	8/1	4/1	4/2
Temperatura (K)/ λ (Å)		298/ 1.54178	298/ 0.71073	298/ 0.71073	298/ 1.54178
Dimensões da cela unitária	a (Å)	12.8375(4)	7.2099(18)	12.678(3)	28.8816(17)
	b (Å)	5.5827(2)	12.780(4)	13.425(3)	12.5328(8)
	c (Å)	13.6374(4)	13.014(3)	17.146(4)	5.8204(3)
	α (°)	90	104.936(10)	103.217(15)	90
	β (°)	102.890(2)	104.460(9)	99.060(16)	90
	γ (°)	90	106.320(11)	114.641(15)	90
	Volume da cela unitária (Å ³)		952.73(5)	1042.7(5)	2106.8(2)
Intervalo em θ (°)		3,32 – 67,31	3,75 – 66,25	3,06 - 66,76	2,76 – 66,92
Intervalo dos índices	h	-15 a 15	-8 a 8	-15 a 15	-33 a 34
	k	-3 a 6	-14 a 15	-16 a 13	-14 a 14
	l	-16 a 15	-15 a 14	-19 a 20	-6 a 5
Reflexões coletadas		4936	6410	9861	22078
Reflexões independentes		2154	3411	2763	8449
Índice de simetria (R_{int})		0,0446	0,0564	0,1062	0,0529
Completeza até $\theta_{\text{máx}}$ (%)		95,9	93,0	98,1	96,1
Parâmetros refinados		254	272	283	619
Qualidade do ajuste sobre F^2		1,122	1,054	0,997	1,051
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$		R1 = 0,0403	R1 = 0,0442	R1 = 0,0595	R1 = 0,0795
Índice residual para todos os dados		wR2 = 0,1206	wR2 = 0,1811	wR2 = 0,1643	wR2 = 0,2646
$\Delta\rho_{\text{máx}} / \Delta\rho_{\text{mín}}$ (e/Å ³)		0,192 / -0,225	0,619 / -0,631	0,219 / -0,231	2,043 / -1,010

Possui enantiômeros presentes na unidade assimétrica cristalográfica dos compostos 13, 14 e 19. Átomos não hidrogenóides são representados pelos respectivos elipsoides a uma probabilidade de 30%. Átomos de hidrogênio são mostrados como esferas de raio arbitrário.

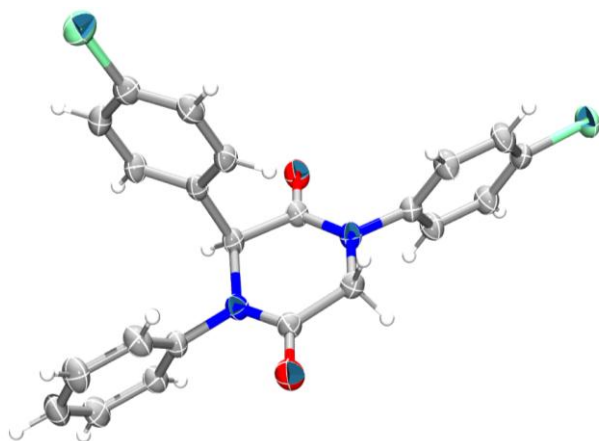


Figura 34: Estrutura de Raios X para o composto 09.

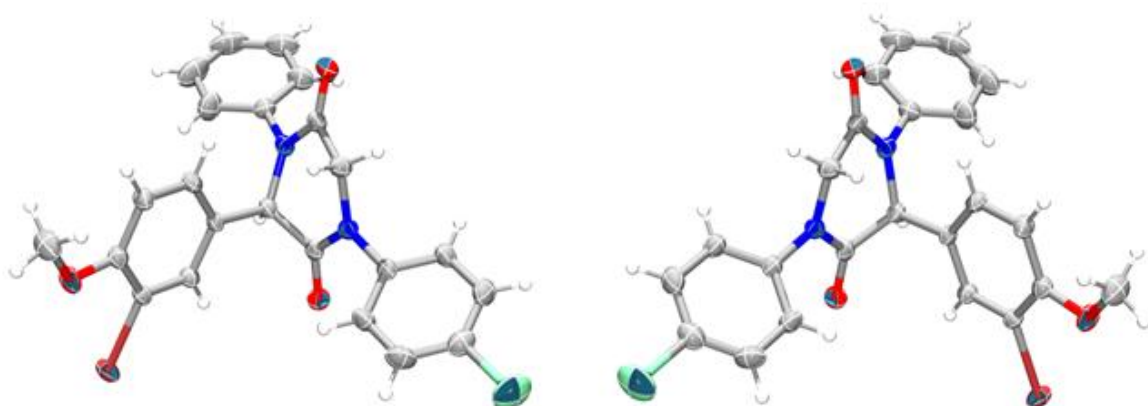


Figura 35: Estruturas de Raios X para o composto 13 (isômeros R e S respectivamente).

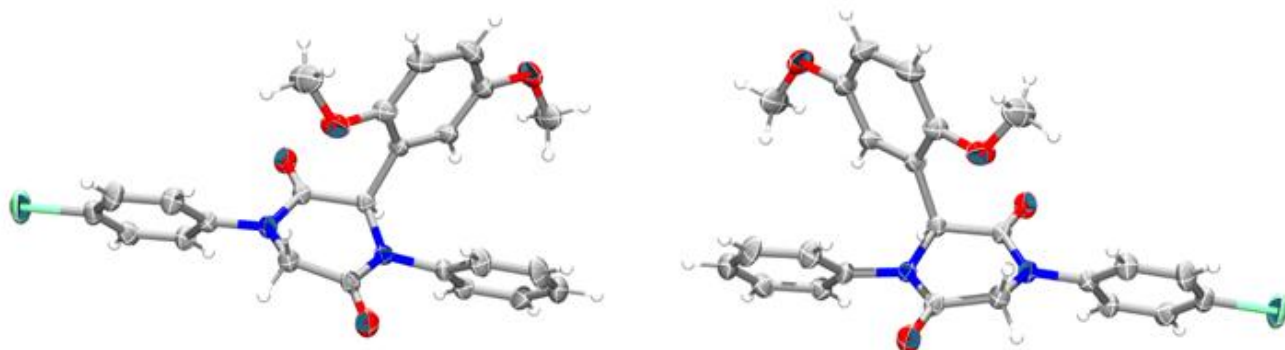


Figura 36: Estruturas de Raios X para o composto 14 (isômeros R e S respectivamente).

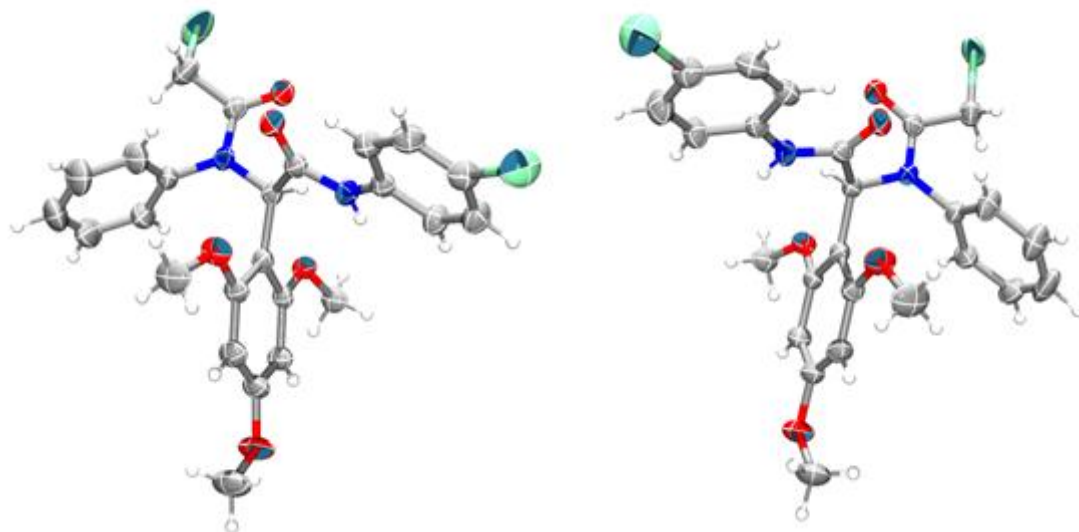


Figura 37: Estruturas de raios X para o composto 19 (isômero R e S respectivamente).

3.2. Testes Biológicos

3.2.1. Avaliação da Atividade Fitotóxica

Os compostos sintetizados foram avaliados quanto às suas atividades fitotóxicas através de testes de inibição de germinação utilizando sementes de sorgo e de pepino. Para a realização desses testes, foi utilizado surfactante Tween 80 para auxiliar na solubilização dos compostos nas soluções-teste. Inicialmente, soluções aquosas de Tween 80 em diferentes concentrações foram preparadas e testadas quanto ao possível efeito na germinação das sementes e crescimento das plântulas. A máxima concentração de Tween 80 que não produziu efeitos foi 0,5 % (v/v), tendo sido essa solução utilizada para o preparo das soluções dos compostos. Geralmente os compostos são avaliados nas concentrações padrões de 500 μL , 250 μL e 125 μL , no entanto, em função da baixa solubilidade, a máxima concentração das soluções dos compostos em Tween 80 a 0,5% (v/v) possível de ser preparada foi de 250 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Outros trabalhos já mencionaram a baixa solubilidade de compostos contendo o núcleo 2,5-dicetopiperazínico (ANDO *et al.*, 2011). Portanto, tais soluções foram utilizadas nos testes de avaliação da fitotoxicidade dos compostos e os resultados obtidos estão dispostos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3: Efeito dos compostos sobre a germinação das sementes de pepino

Tratamento	% de germinação	Caule	Raiz
Controle Negativo (Tween 0,5 % v/v)	93,3 ± 7,6 a	2,0 ± 0,4 a	3,4 ± 0,7 a
Controle Positivo (DUAL 250 µmol L⁻¹)	91,7 ± 10,4 a	2,0 ± 0,7 a	3,2 ± 0,2 a
05	91,7 ± 2,9 a	2,0 ± 0,2 a	3,5 ± 0,5 a
06	88,3 ± 7,6 a	1,9 ± 0,7 a	3,2 ± 1,2 a
08	88,3 ± 7,6 a	2,0 ± 0,3 a	3,2 ± 0,2 a
09	93,3 ± 7,6 a	2,0 ± 0,1 a	3,4 ± 0,3 a
10	91,7 ± 10,4 a	2,4 ± 0,6 a	3,6 ± 0,9 a
11	93,7 ± 2,9 a	1,6 ± 0,5 a	3,0 ± 0,5 a
12	91,7 ± 7,6 a	2,4 ± 0,4 a	3,5 ± 0,5 a
14	90,0 ± 0,0 a	1,8 ± 0,1 a	3,0 ± 0,1 a
15	93,7 ± 2,9 a	2,0 ± 0,6 a	3,4 ± 0,6 a
16	86,7 ± 5,8 a	2,2 ± 0,6 a	2,7 ± 0,7 a
17	95,0 ± 5,0 a	1,5 ± 0,1 a	2,5 ± 0,2 a
19	90,0 ± 8,7 a	1,8 ± 0,1 a	2,8 ± 0,4 a
20	91,7 ± 2,9 a	1,8 ± 0,2 a	3,2 ± 0,1 a
21	91,7 ± 5,8 a	2,0 ± 0,3 a	3,0 ± 0,4 a
22	93,3 ± 5,8 a	2,1 ± 0,4 a	2,9 ± 0,4 a

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, ao nível do teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Como pode ser visto nas tabelas 3 e 4, nenhum composto sintetizado, na concentração testada, teve influência na germinação das sementes de sorgo e de pepino. Nem mesmo o DUAL, herbicida comercial, teve influência sob a germinação das sementes na concentração em que foi avaliada. Todos os compostos que apresentam atividades biológicas possuem uma concentração mínima em que tal atividade ocorre, que pode ser expressa em IC₅₀ (concentração mínima necessária para inibir 50%), e o DUAL® (s-metolacoloro) possui um IC₅₀ de 51,20 mg L⁻¹ (CARRASCHI *et al.*, 2017).

Tabela 4: Efeito dos compostos sobre a germinação das sementes de sorgo

Tratamento	% de germinação	Caule	Raiz
Controle Negativo (Tween 0,5 % v/v)	85,0 ± 8,7 a	1,6 ± 0,3 a	2,1 ± 0,7 a
Controle Positivo (DUAL 250 µmol L ⁻¹)	85,0 ± 5,0 a	1,4 ± 0,3 a	2,0 ± 0,6 a
06	81,7 ± 2,9 a	1,8 ± 0,5 a	2,3 ± 0,7 a
08	83,3 ± 17,6 a	2,0 ± 0,8 a	2,5 ± 1,0 a
09	85,0 ± 0,0 a	1,5 ± 0,3 a	2,2 ± 0,4 a
10	83,3 ± 14,4 a	1,7 ± 0,8 a	2,9 ± 1,3 a
11	83,3 ± 14,4 a	1,8 ± 0,3 a	2,5 ± 0,1 a
12	85,0 ± 13,2 a	1,8 ± 0,5 a	2,3 ± 0,5 a
14	83,3 ± 2,9 a	1,9 ± 0,6 a	2,2 ± 0,4 a
15	85,0 ± 5,0 a	1,6 ± 0,4 a	2,4 ± 0,5 a
16	85,7 ± 12,0 a	1,9 ± 0,3 a	2,1 ± 0,4 a
17	81,7 ± 2,0 a	1,9 ± 0,3 a	2,3 ± 0,2 a
19	84,3 ± 2,9 a	1,6 ± 0,5 a	2,3 ± 0,5 a
20	76,7 ± 2,9 a	1,6 ± 0,6 a	2,2 ± 0,6 a
21	81,7 ± 5,8 a	2,2 ± 1,0 a	2,9 ± 1,2 a
22	88,3 ± 2,9 a	1,9 ± 0,5 a	2,6 ± 0,1 a

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, ao nível do teste de Tukey a 5% de probabilidade.

3.2.2. Avaliação da atividade Antibacteriana

Os compostos obtidos foram avaliados também quanto a sua atividade antimicrobiana, utilizando os microrganismos *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus*. A concentração utilizada foi 5,0 µmol L⁻¹ em solução de Tween 10 % (v/v). No entanto, nenhum microrganismo foi inibido pelos compostos na concentração utilizada. Não foi possível avaliar a atividade em outras concentrações devido à baixa solubilidade dos compostos.

3.3.3. Avaliação da atividade Nematicida

Os compostos foram testados quanto a sua atividade nematicida, utilizando 50 juvenis. A concentração em que os compostos foram avaliados foi de 5,0 $\mu\text{mol L}^{-1}$ em solução de Tween 10 % (v/v) e a concentração do nematicida foi de 17,5 mg/mL. Os resultados obtidos para cada tratamento foram avaliados estatisticamente utilizando o teste de Tukey ao nível de 5 % de probabilidade, os dados estão dispostos nas tabelas 5 e 6 abaixo.

Tabela 5: Percentual de mortalidade de J2 tratados com 2,5-dicetopiperazinas

Tratamento	Percentual de Mortalidade		
	24h	48h	72h
A	3,8 a	3,2 a	1,4 a
AT	2,6 a	1,8 a	0,5 a
N	100,0 b	100,0 b	100,0 b
5	4,2 a	2,2 a	3,3 a
6	6,4 a	7,6 a	6,0 a
7	1,4 a	2,0 a	3,5 a
8	3,2 a	7,4 a	4,6 a
9	5,0 a	6,4 a	0,8 a
10	3,2 a	4,2 a	0,8 a
11	4,2 a	7,4 a	7,0 a
12	0,8 a	2,2 a	4,8 a

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, ao nível do teste de Tukey a 5% de probabilidade. (A= água; AT = água + Tween; N= nematicida)

Tabela 6: Percentual de mortalidade de J2 tratados com 2,5-dicetopiperazinas

Tratamento	Percentual de Mortalidade		
	24h	48h	72h
A	0,0 a	0,0 a	0,8 a
AT	0,0 a	0,0 a	0,0 a
N	100,0 b	100,0 b	100,0 b
13	0,0 a	0,4 a	0,4 a
14	0,0 a	0,4 a	0,4 a
15	0,0 a	1,4 a	0,0 a
16	0,0 a	0,0 a	0,6 a
17	0,0 a	0,0 a	0,0 a
20	0,0 a	0,0 a	0,8 a
21	0,0 a	0,0 a	1,0 a
22	0,0 a	0,0 a	0,0 a

As médias seguidas por letras iguais não diferem entre si, ao nível do teste de Tukey a 5% de probabilidade. (A= água; AT = água + Tween; N= nematicida)

Como pode ser visto nas tabelas acima, nenhuns dos compostos, na concentração testada ($5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$), apresentaram atividade nematicida.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho foram descritas as etapas para a síntese de 2,5-dicetopiperazinas utilizando a reação de Ugi como metodologia sintética. Foram sintetizados 17 compostos com o núcleo 2,5-dicetopiperazínico que são inéditos na literatura. Além disso, foram obtidos 4 adutos de Ugi que não permitiram acessar as correspondentes 2,5-dicetopiperazinas através da metodologia empregada.

As reações para obtenção das formamidas e das isonitrilas, essas últimas necessárias como reagentes para a reação de Ugi, apresentaram bons rendimentos (86 - 90 %) e baixo consumo de solventes, uma vez que não foi necessário etapas de purificação dos produtos. A reação de Ugi seguida por ciclização do aduto formado permitiu a obtenção de dicetopiperazinas com rendimentos que variaram de 27 - 61%. Embora quatro dos adutos de Ugi não tenham ciclizado, a reação de substituição nucleofílica empregada para esse fim, se mostrou rápida e eficiente para a maioria dos compostos.

Os compostos sintetizados não apresentaram atividades antibacteriana, fitotóxica e nematicida nas concentrações de $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, 250 pmol L^{-1} e $5,0 \mu\text{mol L}^{-1}$, em que foram avaliadas respectivamente, o que pode se dever, pelo menos em parte, à baixa solubilidade desses compostos em soluções aquosas, e que devido a este fato não foi possível avaliar suas atividades biológicas em concentrações maiores.

6. REFERÊNCIAS

ADIBI, A.; REES, E. R.; MCCARLEY, S.; SICA, V. P.; OBERLIES, N.H. Characterization and isolation of peptide metabolites of an antifungal bacterial isolate identified as bacillus amyloliquefaciens subspecies plantarum strain FZB42. **Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences**, v. 6, p. 1309–1314, 2017.

ALVIM, H. G. O. .; DA SILVA JÚNIOR, E. N. .; NETO, B. A. D. What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Royal Society of Chemistry**, v. 4, n. 97, p. 54282–54299, 2014.

ANDO, S.; GROTE, A. L.; KOIDE, K. Diastereoselective Synthesis of Diketopiperazine Bis- α,β -epoxides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 4, p. 1155–1158, 2011.

BANDGAR, B. P.; KINKAR, S. N.; CHOBE, S. S.; YEMUL, G. G.; MANDAWAD, O. S.; DAWANE, B. S. Clean and Green Approach for N-formylation of Amines using Formic acid under neat reaction condition. **Scholars Research Library**, v. 3, n. 3, p. 246–251, 2011.

BARANCHESHME, F.; MUNIR, M. Strategies to combat antibiotic resistance in the wastewater treatment plants. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1–12, 2018.

BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no Infravermelho de Compostos Orgânicos. **Editores UFV**, Viçosa, 189 p. 2007.

BORTHWICK, A. D. 2,5-diketopiperazines: Synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 7, p. 3641–3716, 2012.

BORTHWICK, A. D.; LIDDLE, J.; DAVIES, D. E.; EXALL, A. M.; HAMLETT, C. Pyridyl-2,5-diketopiperazines as potent, selective, and orally bioavailable oxytocin antagonists: Synthesis, pharmacokinetics, and in vivo potency. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 2, p. 783–796, 2012.

CARRASCHI, S. P.; DA CRUZ, C.; BASILE, A. G.; PITELLI, R. A. Fungus *Alternaria Cassiae* as A Biological Model for in Vitro Herbicide Toxicity Assessment. **Journal of Toxicology and Pharmacology**, v. 1, n. 1, p. 1–7, 2017.

CURUTIU, C.; LAZAR, V.; CHIFIRIUC, M. C. Pesticides and antimicrobial resistance: from environmental compartments to animal and human infections. **New Pesticides and Soil Sensors**, v. 10, p. 373-392, 2017.

DAUGAN, A.; GRONDIN, P.; RUAULT, C. The Discovery of Tadalafil: A Novel and Highly Selective PDE5 Inhibitor. 2: 2,3,6,7,12,12a-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4- b]indole-1,4-dione Analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 21, p. 4533–4542, 2003.

DÖMLING, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in. **Chemical Reviews**, v. 106, n. 1, p. 17–89, 2006.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie**, v. 39, p. 3168–3210, 2000.

ECOBICHON, D. J. Pesticide use in developing countries. **Toxicology**, v. 160, p. 27–33, 2001.

EL-GENDY, B. E. D. M.; RATEB, M. E. Antibacterial activity of diketopiperazines isolated from a marine fungus using t-butoxycarbonyl group as a simple tool for purification. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 16, p. 3125–3128, 2015.

FISCHER, P. M. Diketopiperazines in peptide and combinatorial chemistry. **Journal of Peptide Science**, v. 9, n. 1, p. 9–35, 2003.

GOLLIN, B. D.; PARENTE, S.; ROGERSON, R. The Role of Agriculture in Development. **American Economic Association**, v. 92, n. 2, p. 160–164, 2002.

GUCHHAIT, S. K.; PRIYADARSHANI, G.; CHAUDHARY, V.; SELADIYA, D. R.; SHAH, T. M.; BHOGAYTA, P. N. One-pot preparation of isocyanides from amines and their multicomponent reactions: crucial role of dehydrating agent

and base. **The Royal Society of Chemistry**, v. 3, n. 27, p. 10867–10874, 2013.

HULME, C.; MORRISSETTE, M. M.; VOLZ, F. A.; BURNS, C. J. The solution phase synthesis of diketopiperazine libraries via the Ugi reaction: Novel application of Armstrong's convertible isonitrile. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 10, p. 1113–1116, 1998.

KOBAYASHI, G.; SAITO, T.; KITANO, Y. A Novel Method for Preparing Isocyanides from N-Substituted Formamides with Chlorophosphate Compounds. **Synthesis**, v. 2, p. 3225–3234, 2011.

LAHM, G. P.; DESAEGER, J.; SMITH, B. K.; PAHUTSKI, T. F. The discovery of fluazaindolizine: A new product for the control of plant parasitic nematodes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 7, p. 1572–1575, 2017.

LAMM, A.; GOZLAN, I.; ROTSTEIN, A.; AVISAR, D. Detection of amoxicillin-diketopiperazine-2, 5 in wastewater samples. **Journal of Environmental Science and Health Part A**, v. 4529, p. 1512–1517, 2009.

LIAO, S.; QIN, X.; WANG, Z.; LI, D.; XU, L. Design, synthesis and cytotoxic activities of novel 2, 5- diketopiperazine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 121, p. 500–509, 2016.

LIDDLE, J.; ALLEN, M. J.; BORTHWICK, A. D.; BROOKS, D. P.; DAVIES, D. E. The discovery of GSK221149A: A potent and selective oxytocin antagonist. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 1, p. 90–94, 2008.

MAEDA, K.; NAKATA, H.; KOH, Y.; MIYAKAWA, T.; OGATA, H. Spirodiketopiperazine-Based CCR5 Inhibitor Which Preserves CC-Chemokine / CCR5 Interactions and Exerts Potent Activity against R5 Human Immunodeficiency Virus Type 1 In Vitro. **American Society for Microbiology**, v. 78, n. 16, p. 8654–8662, 2004.

MARCACCINI, S.; PEPINO, R.; POZO, M. C. A facile synthesis of 2, 5-diketopiperazines based on isocyanide chemistry. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 2727–2728, 2001.

PACE, V.; DE LA VEGA-HERNÁNDEZ, K.; URBAN, E.; LANGER, T. Chemoselective Schwartz Reagent Mediated Reduction of Isocyanates to Formamides. **Organic Letters**, v. 18, n. 11, p. 2750–2753, 2016.

PATTANAARGSON, S.; CHUAPRADIT, C.; SRISUKPHONRARUK, S. Aspartame Degradation in Solutions. **Food Chemistry and Toxicology**, v. 66, n. 6, p. 808–809, 2001.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à Espectroscopia. Cengage Learning, 2012.

PERZBORN, M.; SYLDATK, C.; RUDAT, J. Enzymatical and microbial degradation of cyclic dipeptides (diketopiperazines). **AMB Express**, v. 3, n. 1, p. 1–12, 2013.

PORCHEDDU, A.; GIACOMELLI, G.; CHIMICA, D. Microwave-Assisted Synthesis of Isonitriles: A General Simple Methodology Multicomponent reactions have become an important component of the combinatorial chemist's library, as a great number of compounds can be produced in a rapid these reactions, a. **Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 17, p. 2361–2363, 2005.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A. E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.

SINHA, S.; SRIVASTAVA, R.; CLERCQ, E. DE. Synthesis and Antiviral Properties of Arabino and 3-dideazapurine and Diketopiperazine. **Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids**, v. 23, n. 12, p. 1815–1824, 2004.

SPARKS, T. C.; HAHN, D. R.; GARIZI, N. V. Natural products, their derivatives, mimics and synthetic equivalents: role in agrochemical discovery. **Pest Management Science**, v. 73, n. 4, p. 700–715, 2017.

TILMAN, D.; CASSMAN, K. G.; MATSON, P. A.; NAYLOR, R.; POLASKY, S. Agricultural sustainability and intensive production practices. **NATURE**, v. 418, p. 671–677, 2002.

TSCHARNTKE, T.; CLOUGH, Y.; WANGER, T. C.; JACKSON, L.; MOTZKE, I. Global food security , biodiversity conservation and the future of agricultural intensification. **Biological Conservation**, v. 151, n. 1, p. 53–59, 2012.

VELASCO, L. O. M. DE; CAPANEMA, L. X. DE L. O Setor de Agroquímicos. **BNDES Setorial**, n. 24, p. 69–96, 2006.

WANG, J.; ZHI, X.; YU, X.; XU, H. Synthesis and Insecticidal Activity of New Deoxypodophyllotoxin- Based Phenazine Analogues against *Mythimna separata* Walker. **Agricultural and food chemistry**, v. 61, p. 6336–6343, 2013.

WANG, X.; WANG, Q. G.; LUO, Q. L. Synthesis of isonitriles from N-substituted formamides using triphenylphosphine and iodine. **Synthesis**, v. 47, n. 1, p. 49–54, 2015.

ZHANG, H.; WANG, Q.; NING, X.; HANG, H.; MA, J. Synthesis and Biological Evaluations of a Series of Thaxtomin Analogues. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, p. 3734–3741, 2015.

APÊNDICE

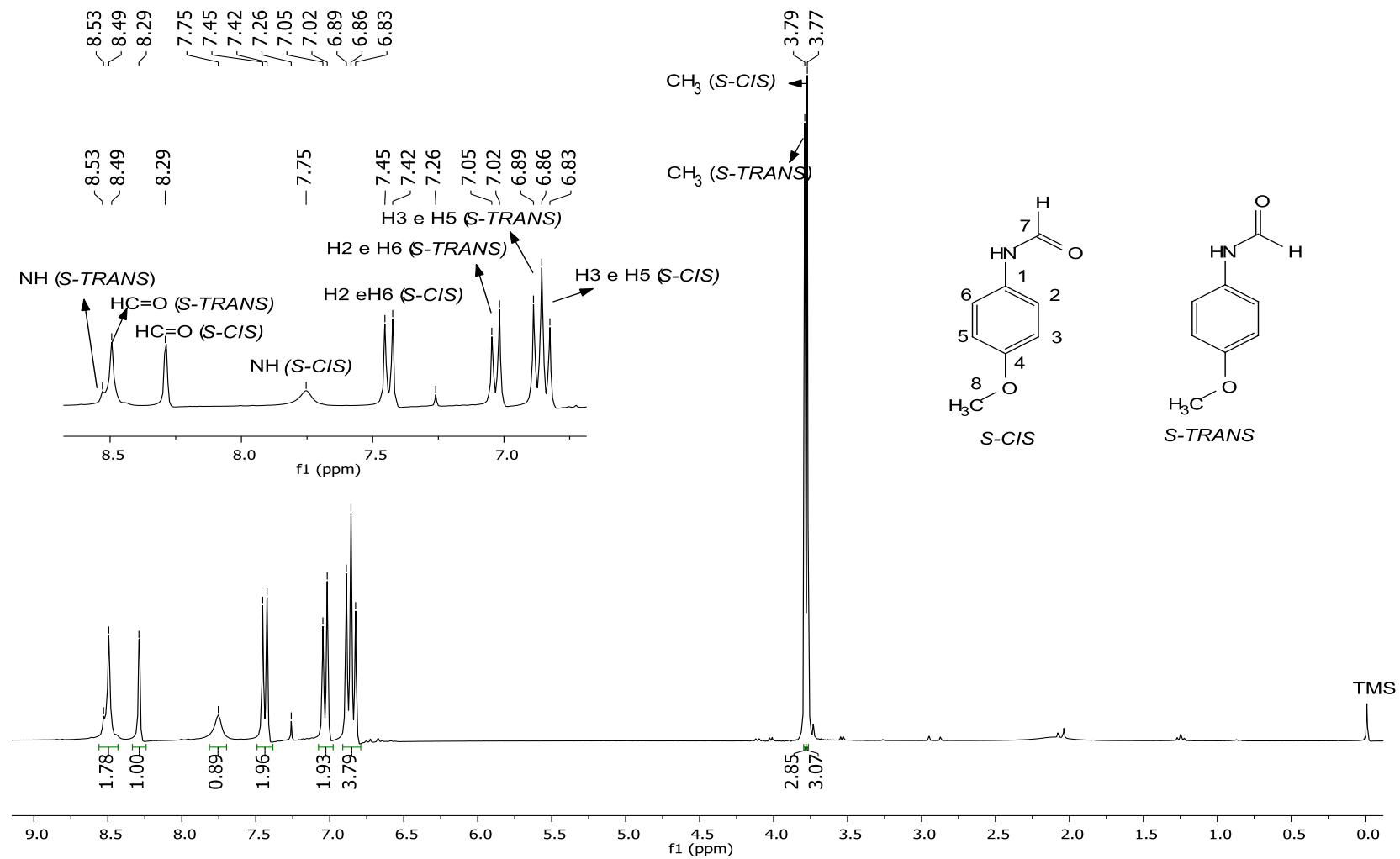


Figura 38: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da N-(4-metóxfenil)formamida (O2).

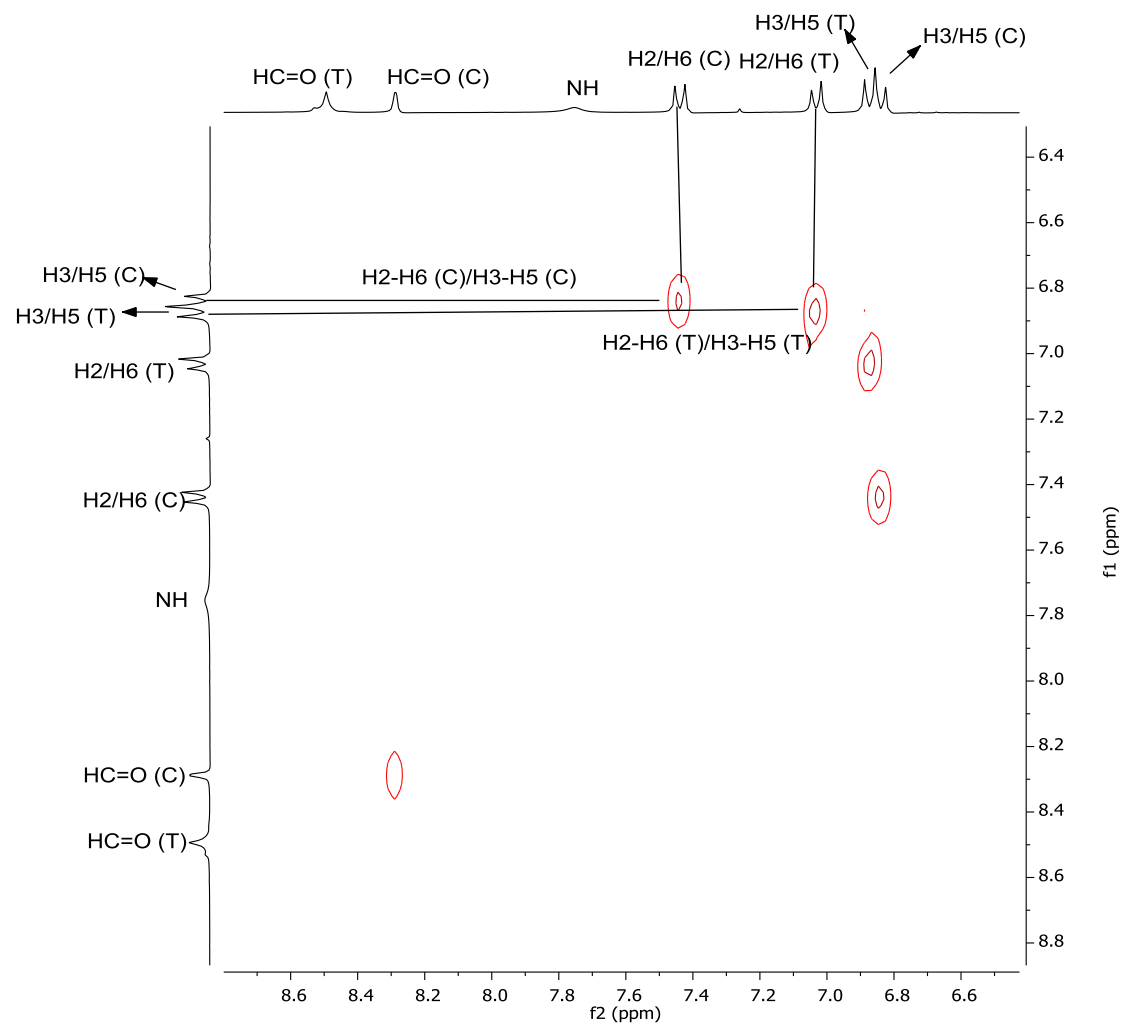


Figura 39: Mapa de contorno COSY da *N*-(4-metóxfenil)formamida (02).

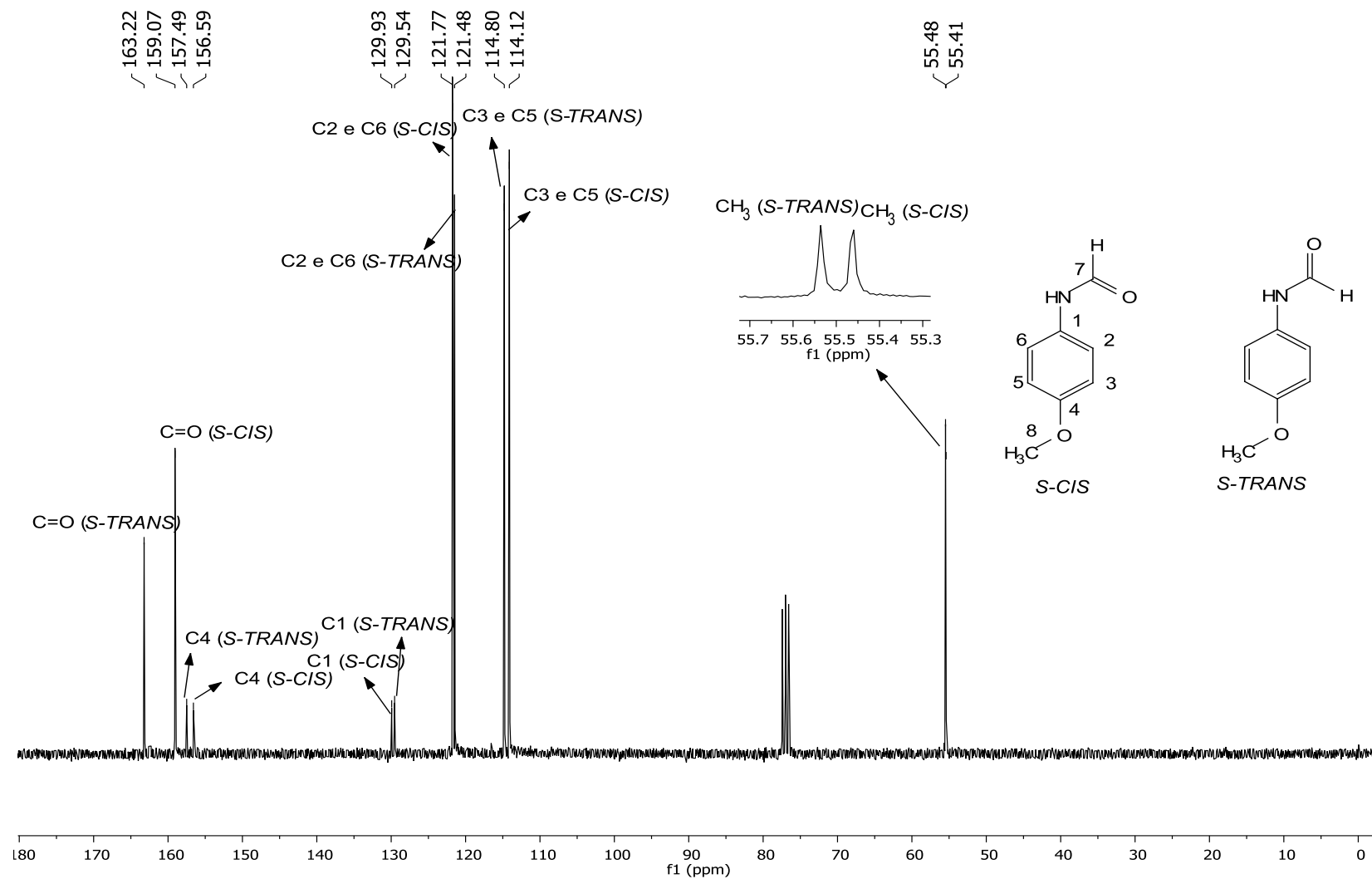


Figura 40: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da *N*-(4-metóxfenil)formamida (02).

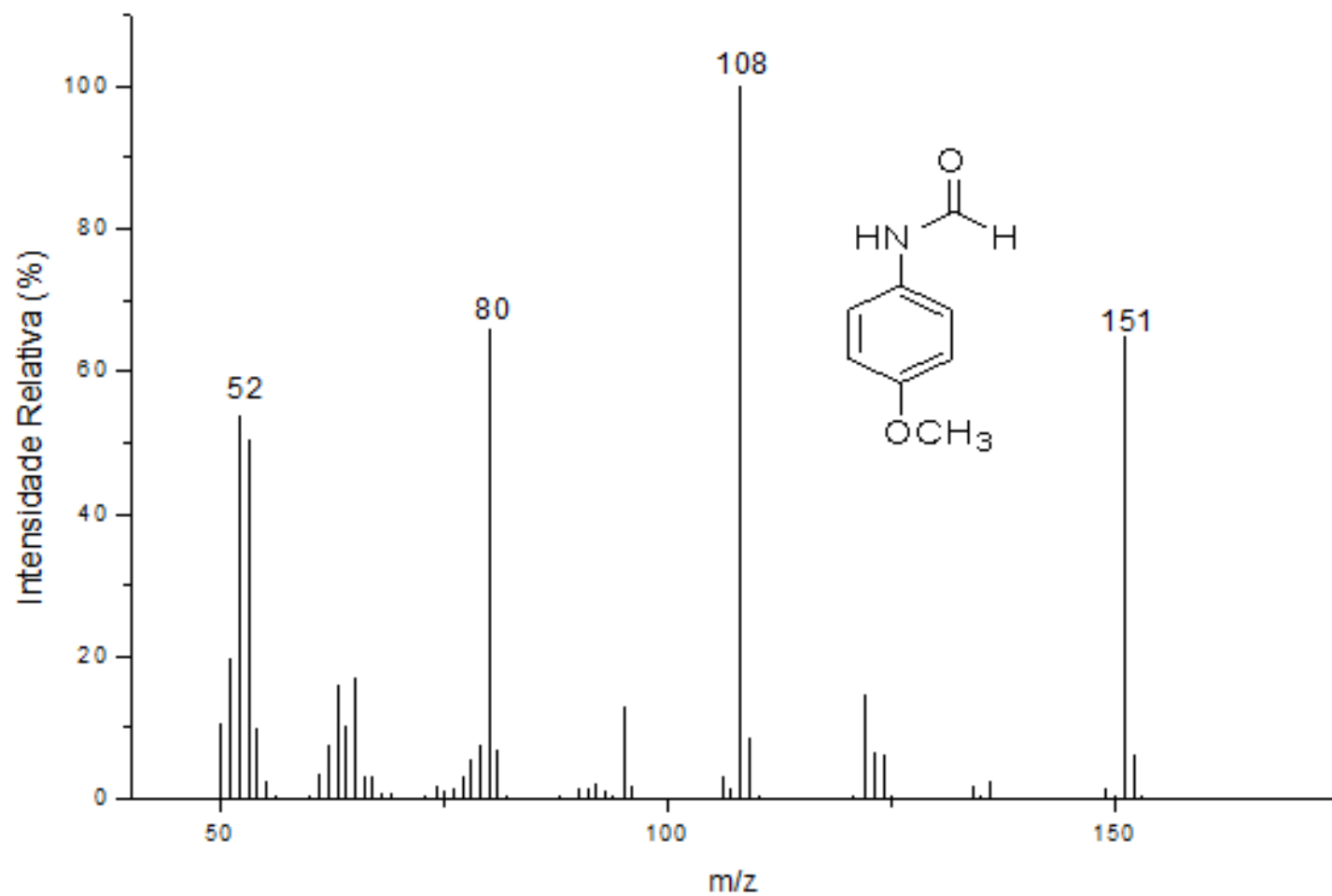


Figura 41: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da *N*-(4-metóxfenil)formamida (02).

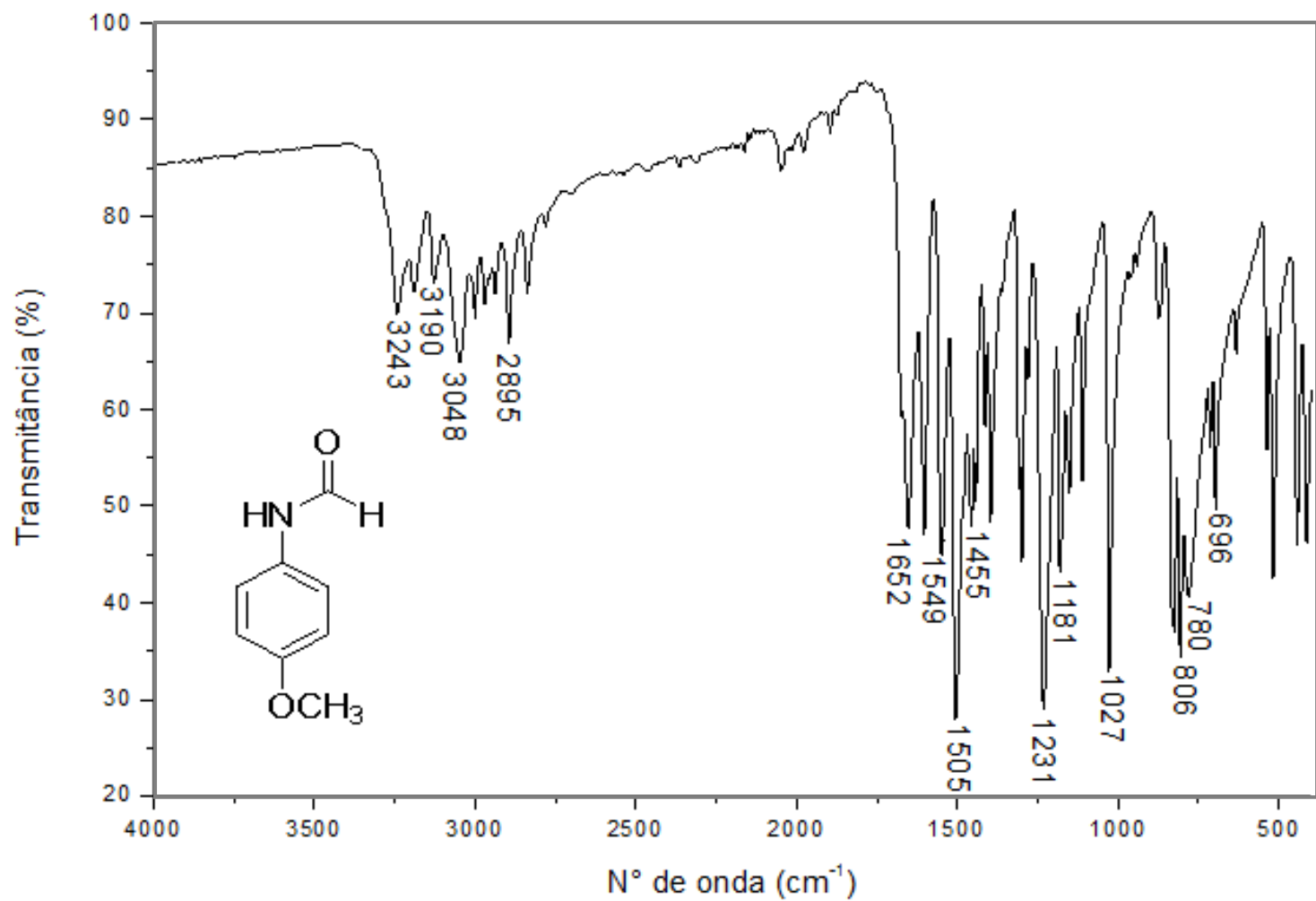


Figura 42: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) *N*-(4-metóxfenil)formamida (02).

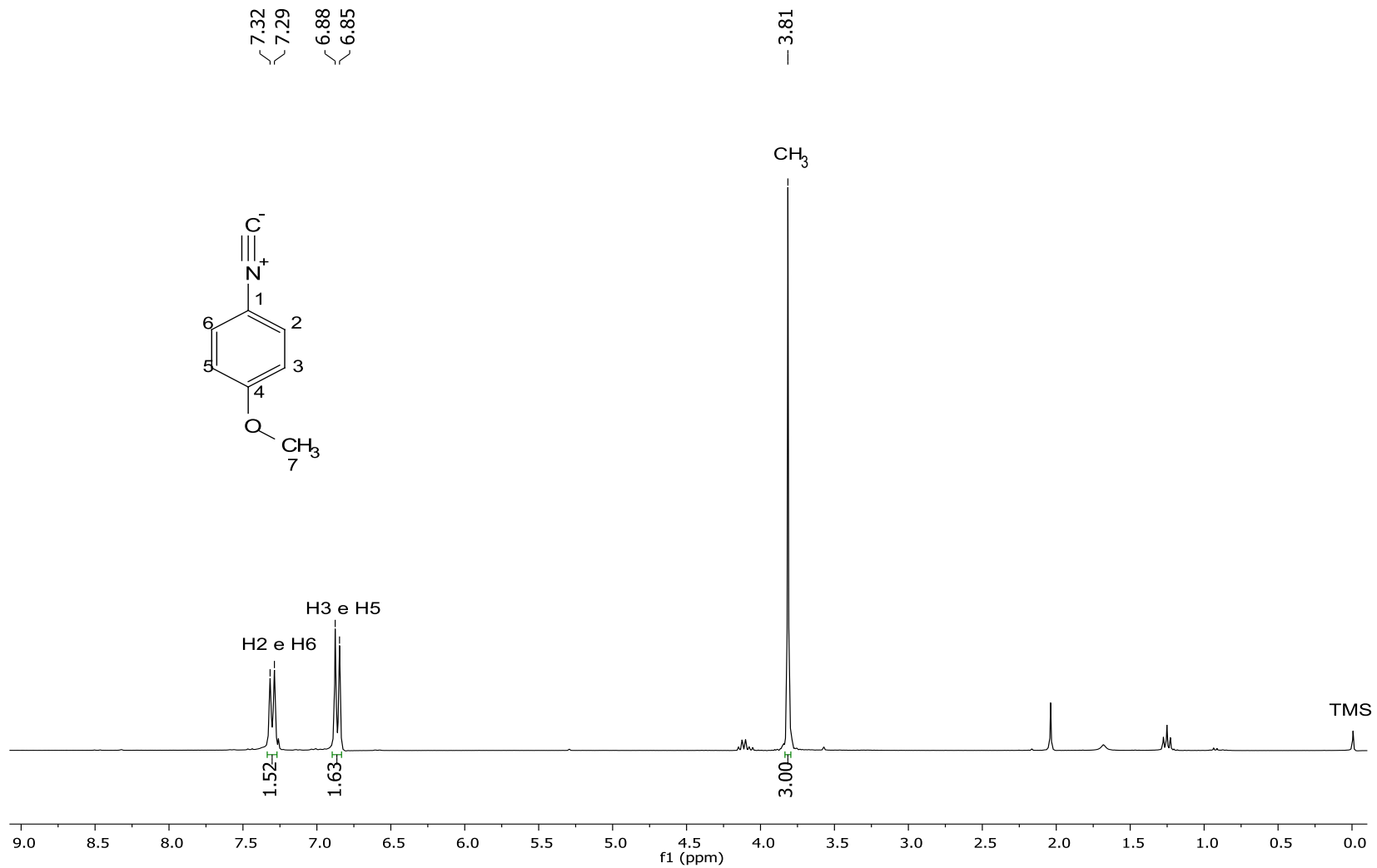


Figura 43: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da *N*-(4-metóxfenil)isonitrila (04).

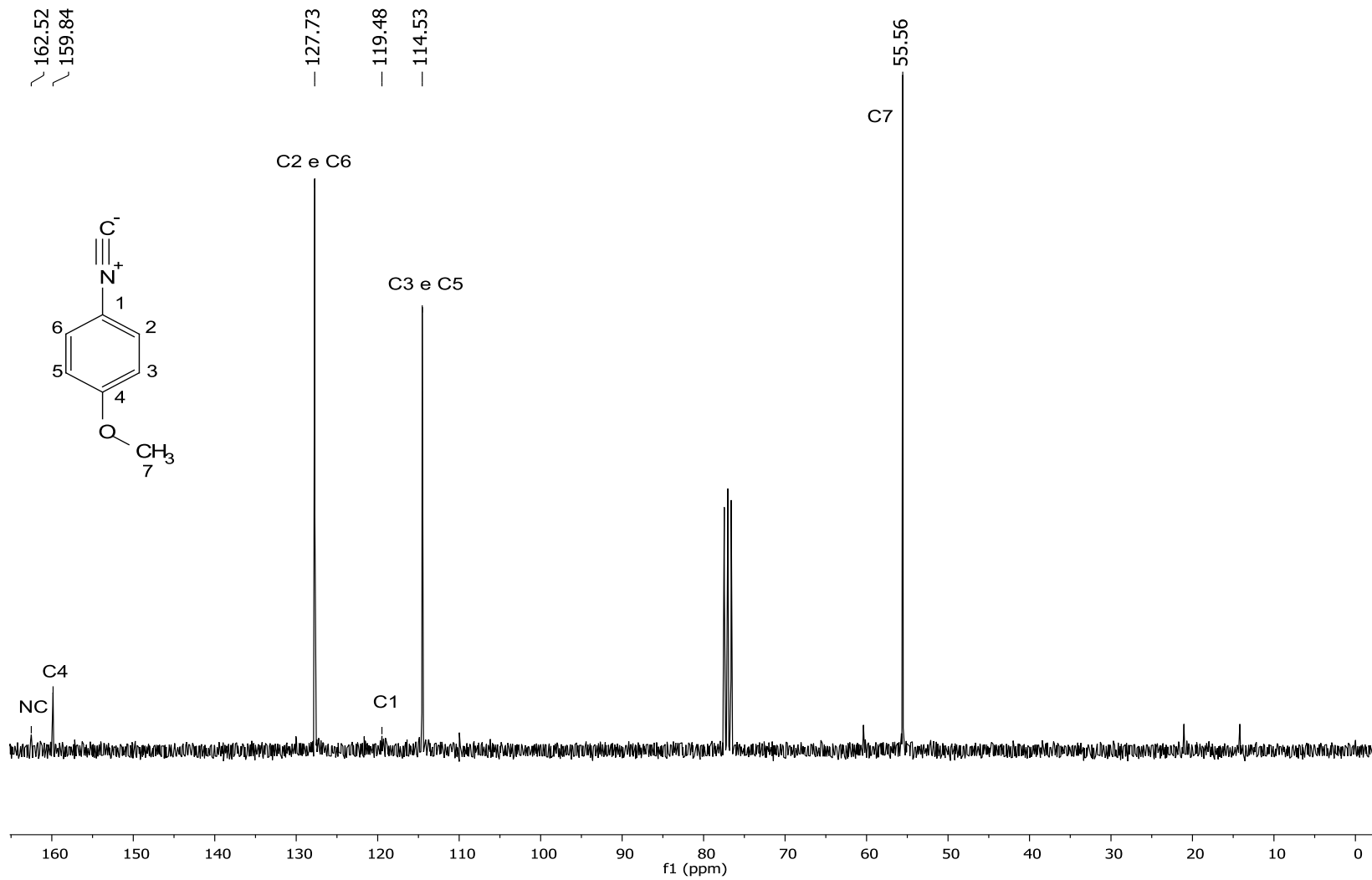


Figura 44: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-metóxfenil)isonitrila (04).

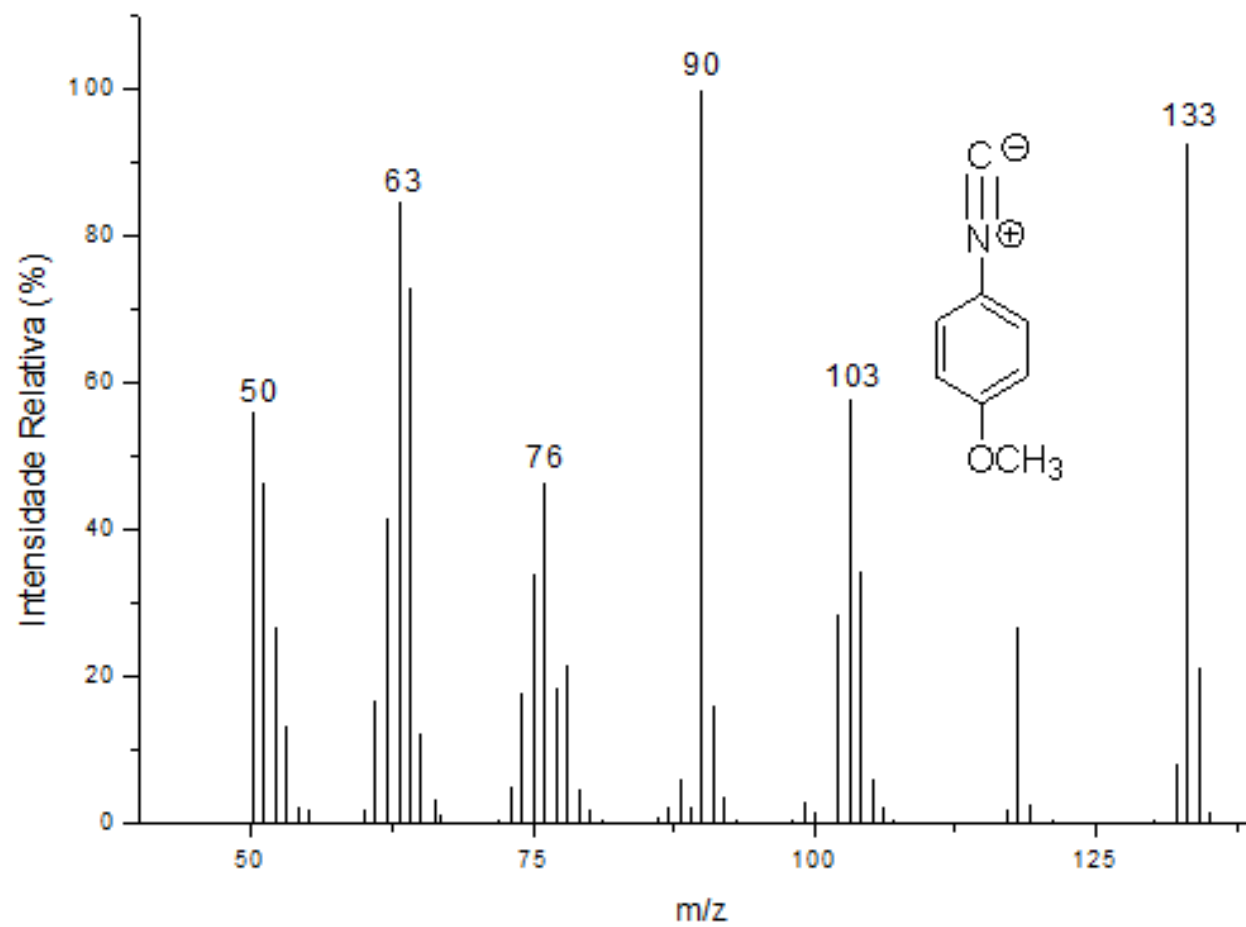


Figura 45: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da *N*-(4-metóxfenil)isonitrila (04).

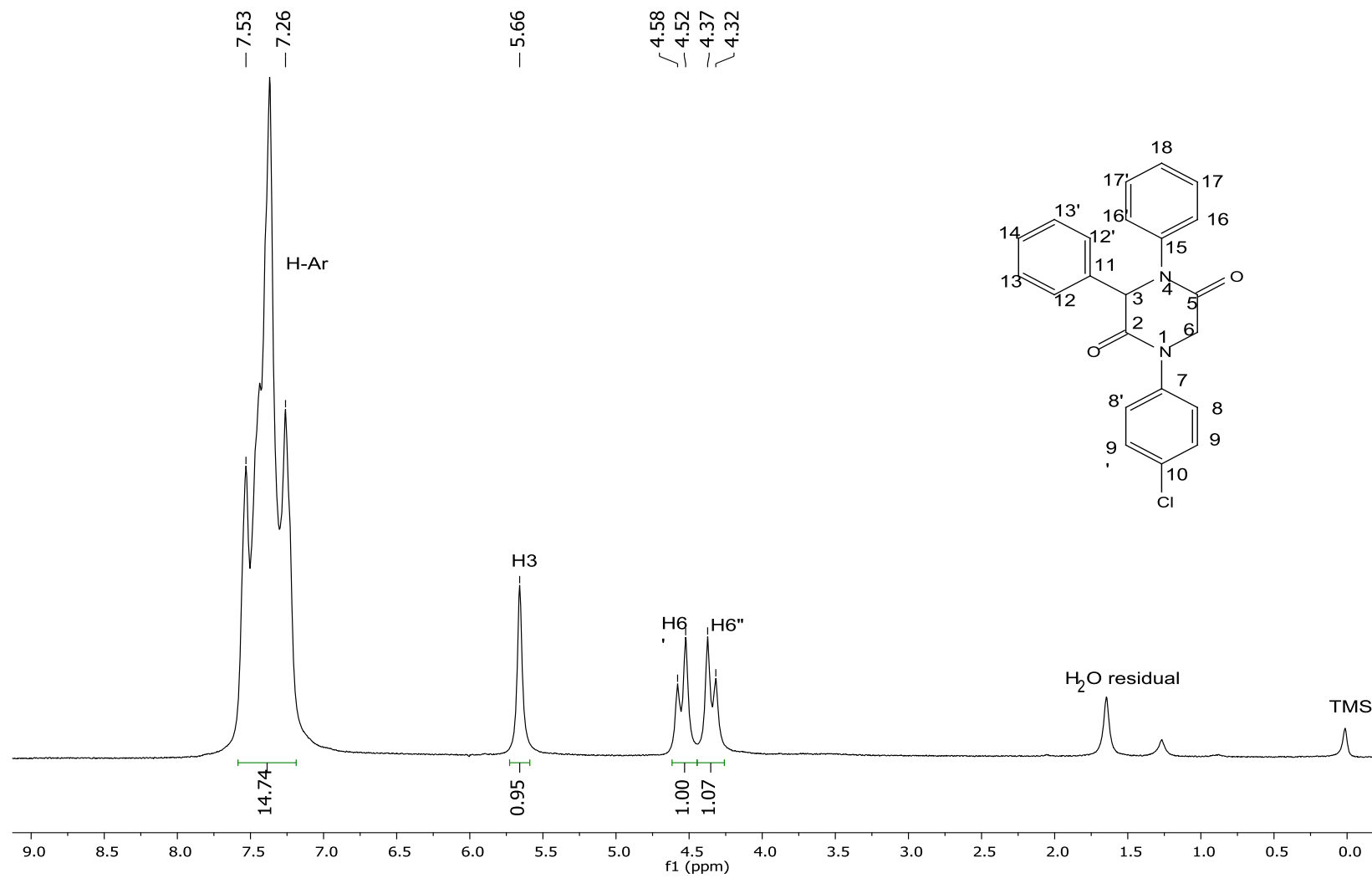


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (05).

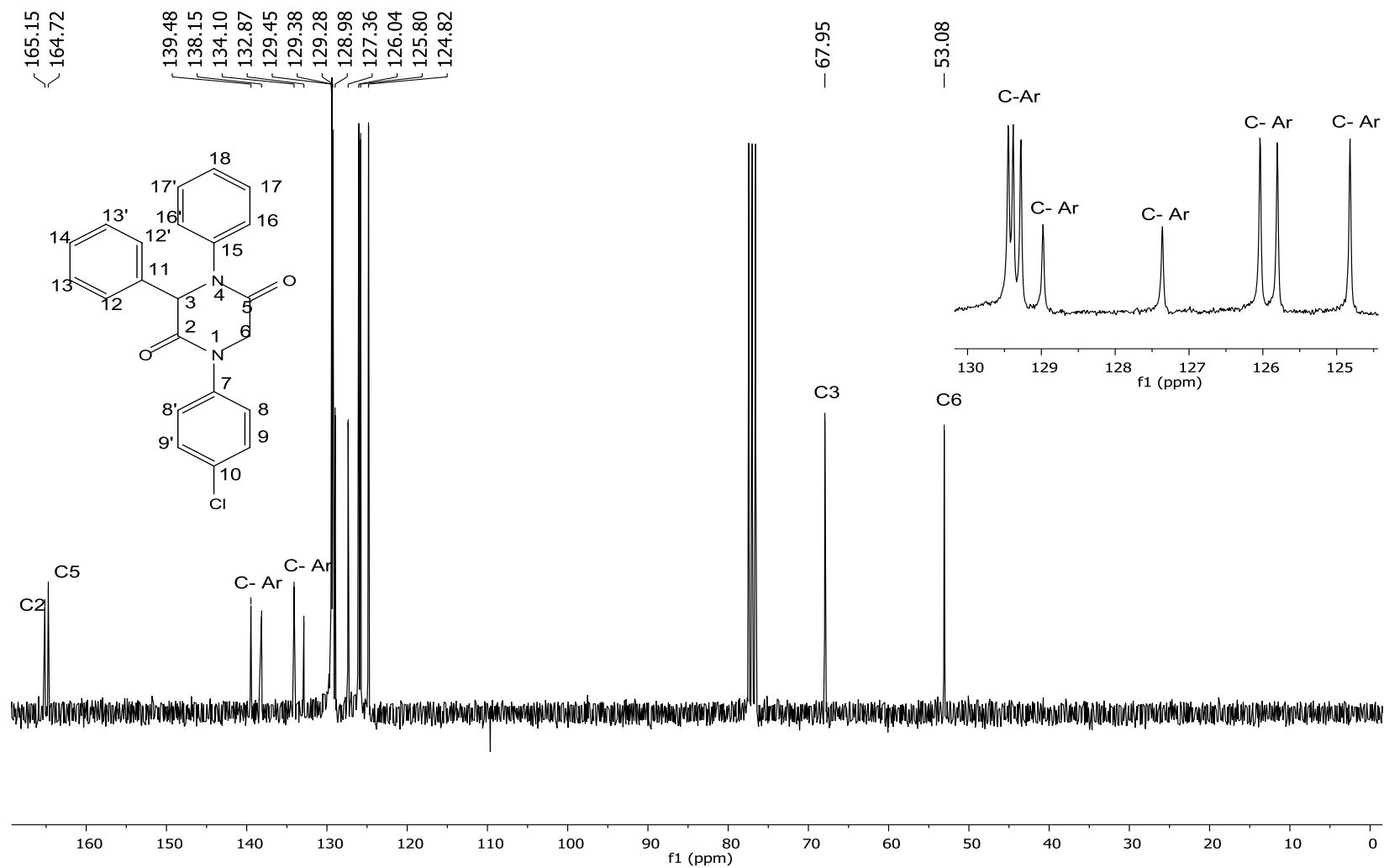


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (05).

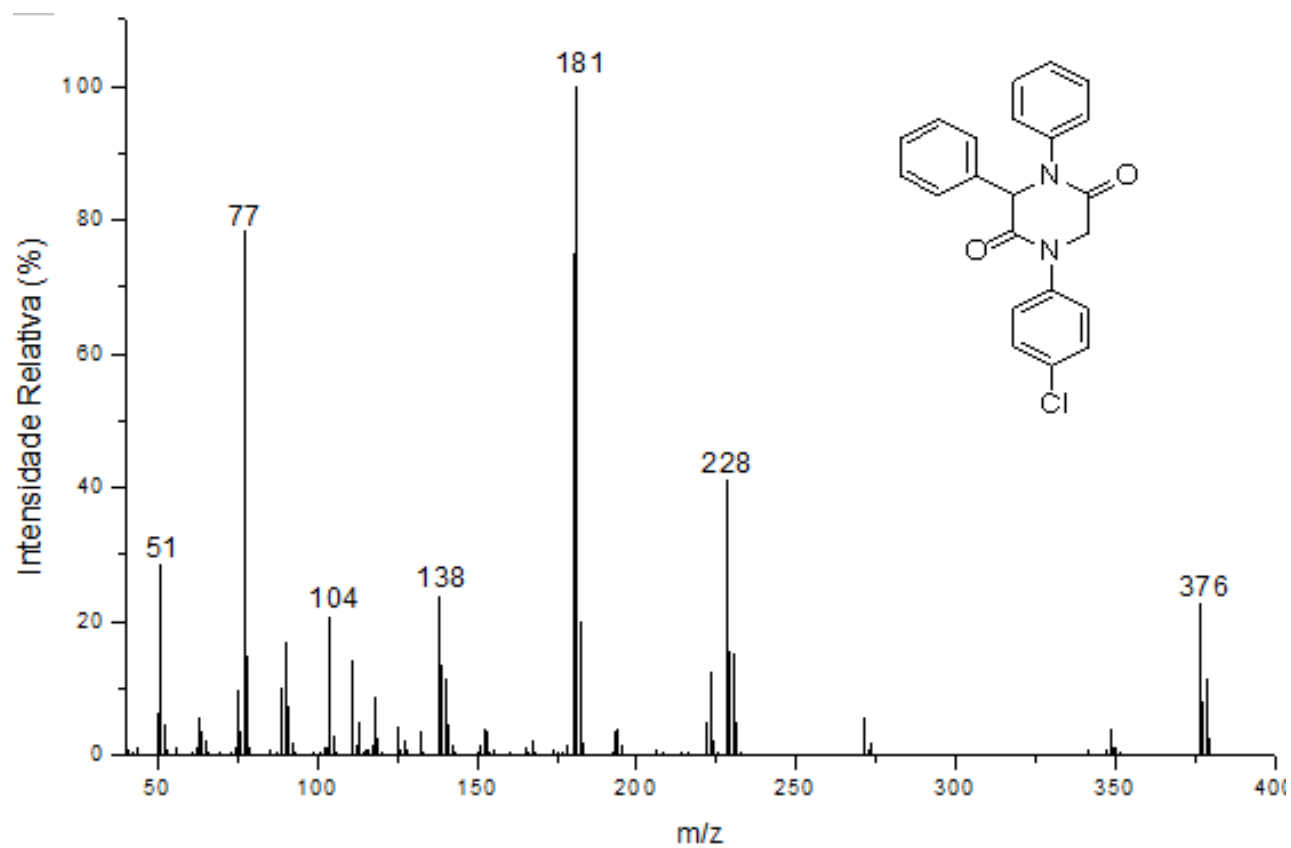


Figura 48: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-diketopiperazina (05).

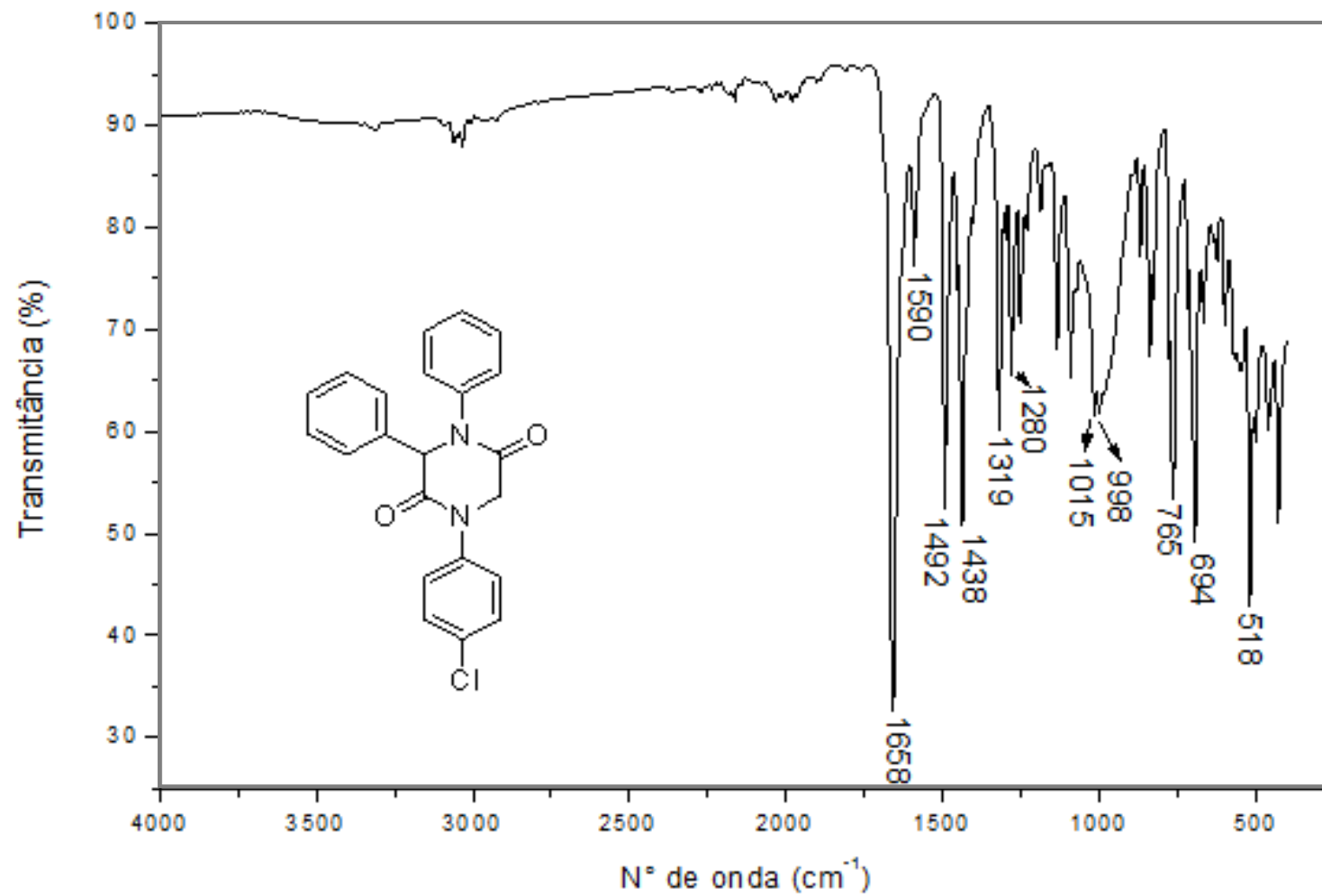


Figura 49: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (05).

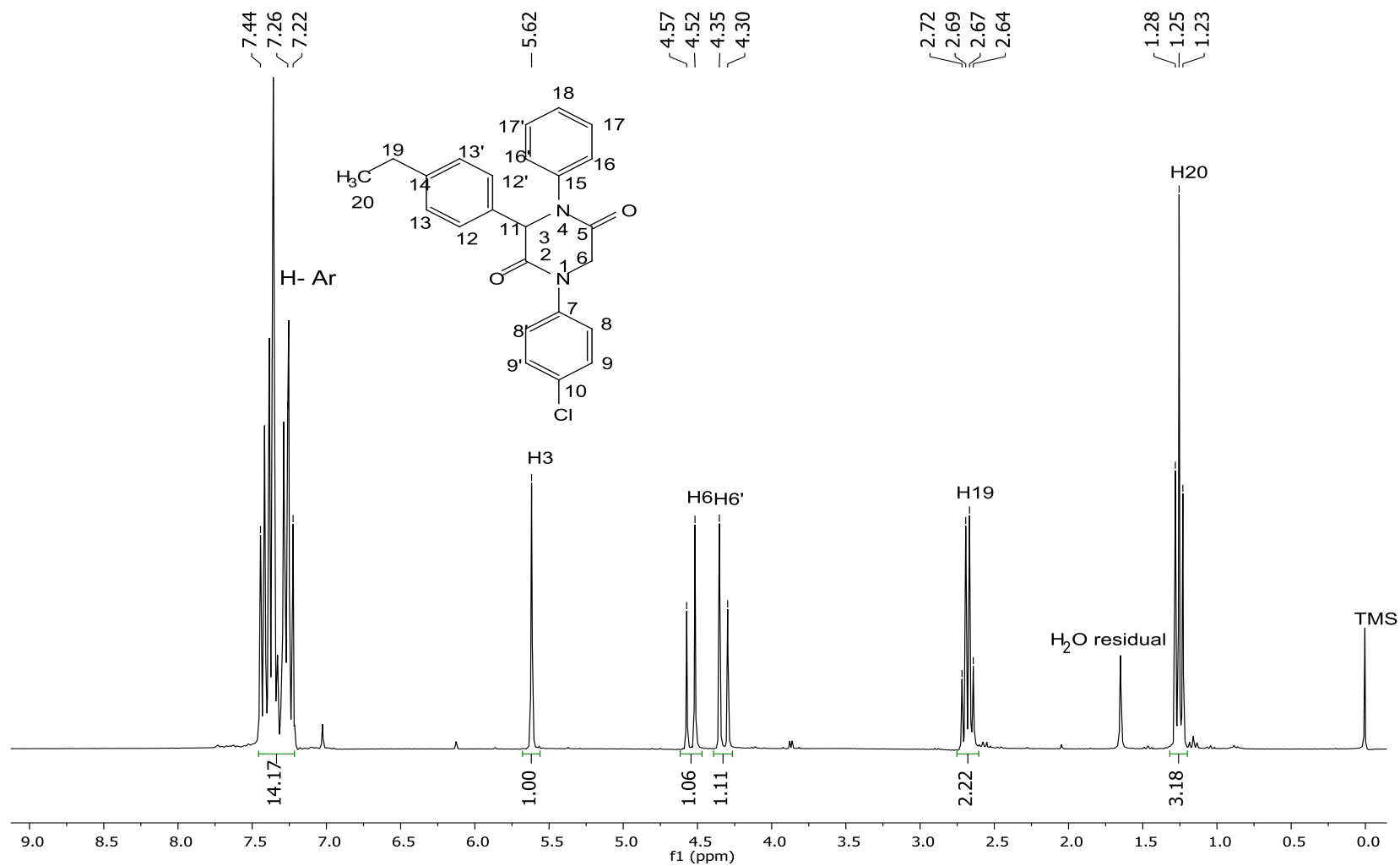


Figura 50: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (06).

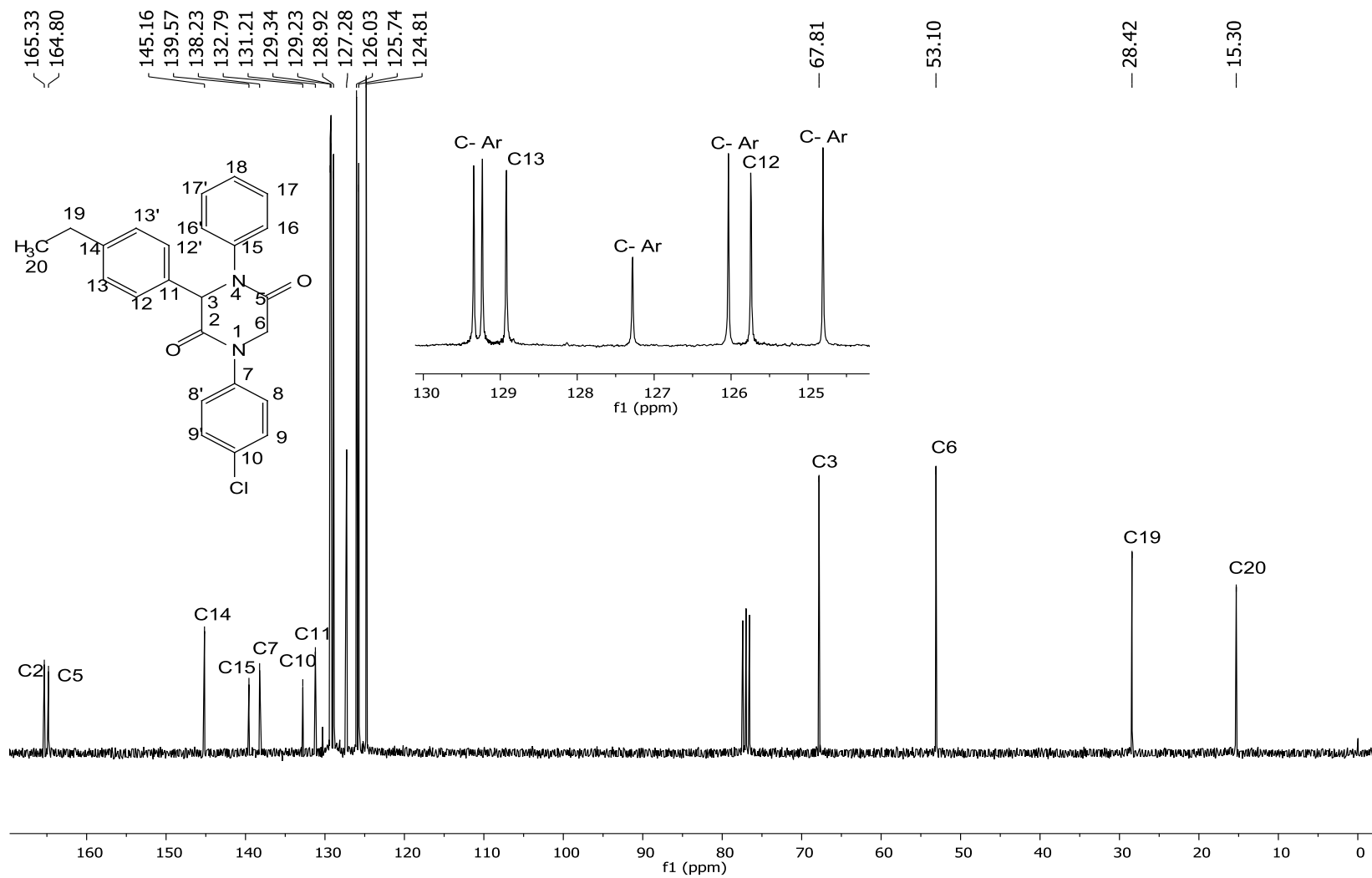


Figura 51: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-dicetopiperazina (06).

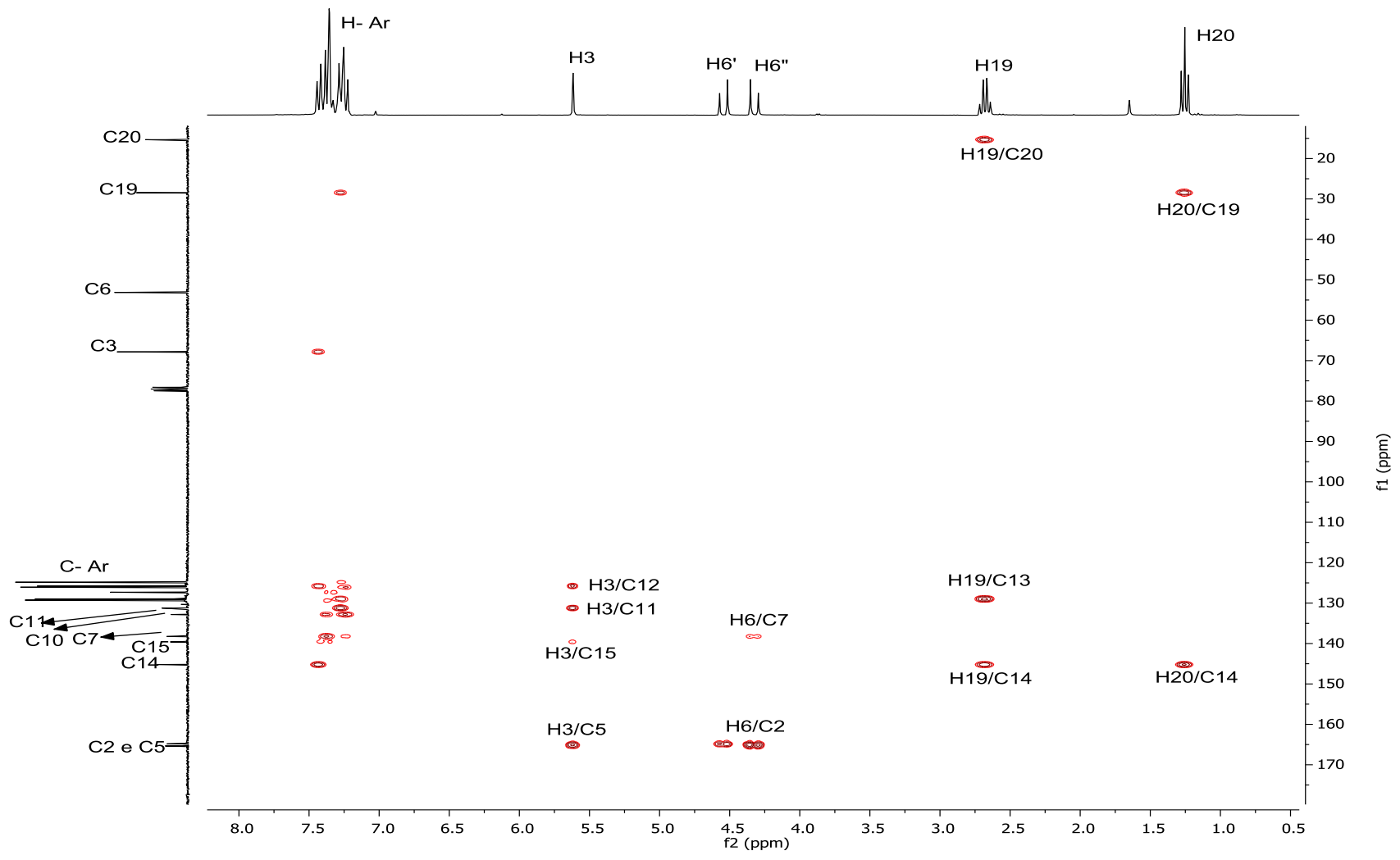


Figura 52: Mapa de contorno HMBC (CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (06).

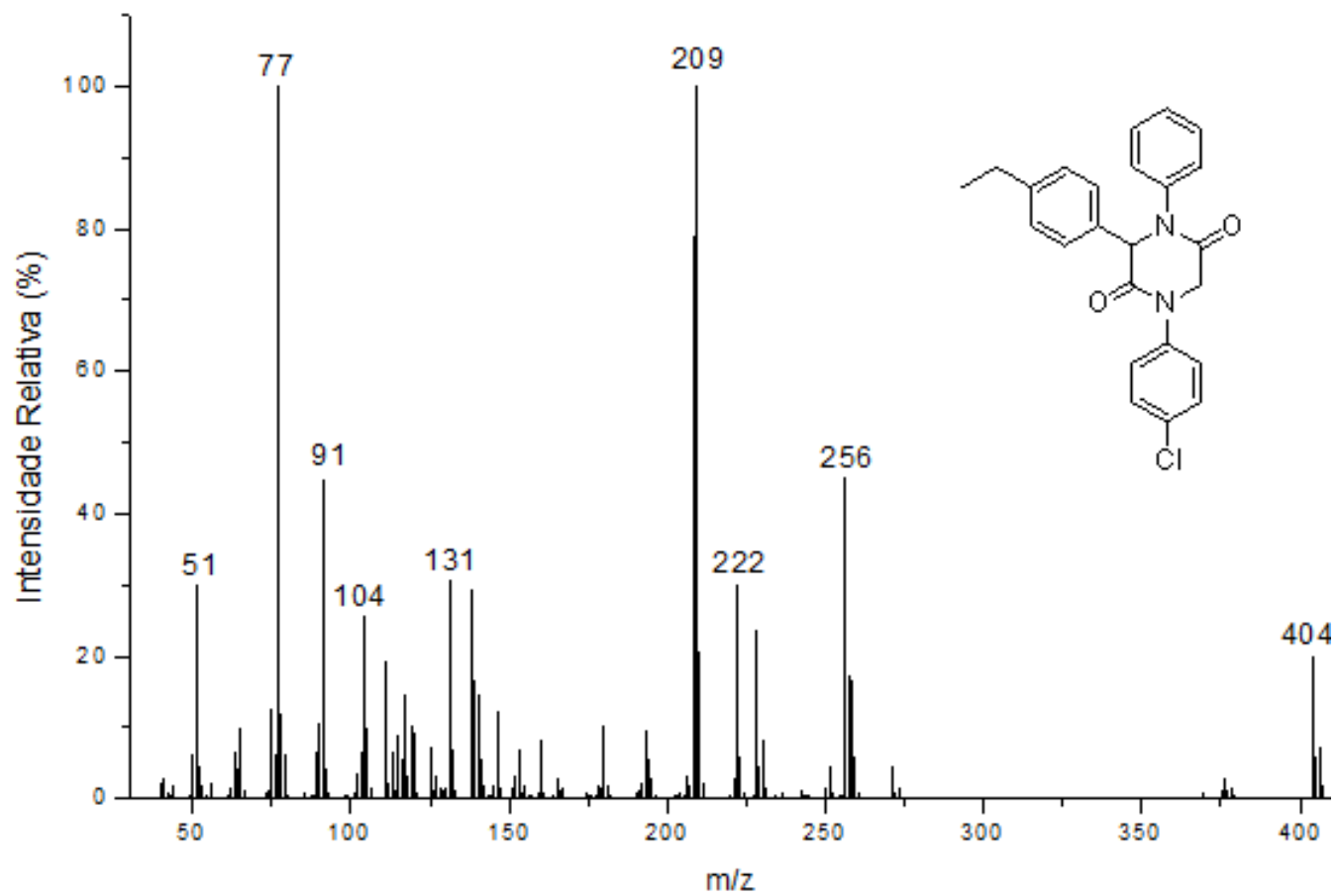


Figura 53: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (06).

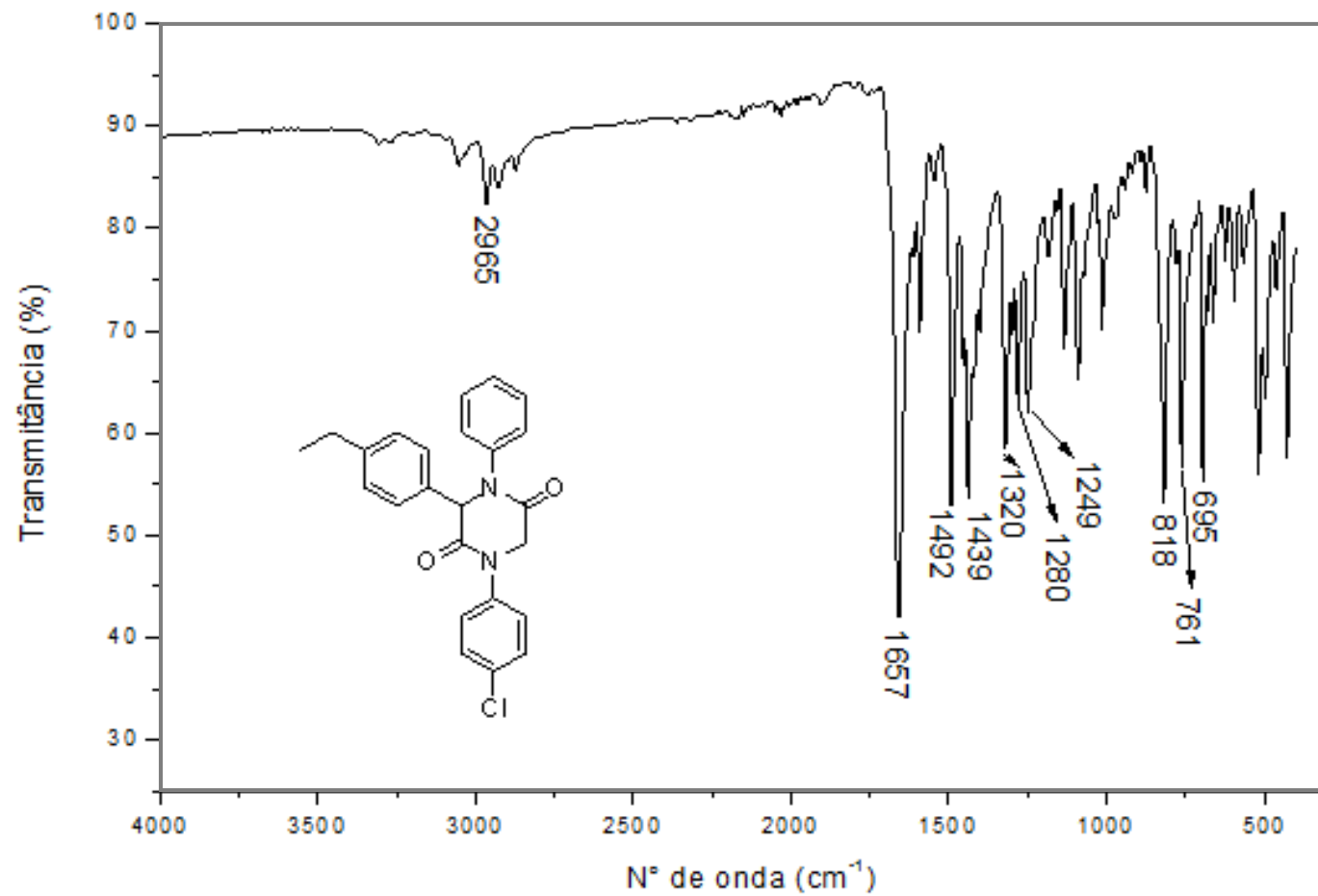


Figura 54: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (06).

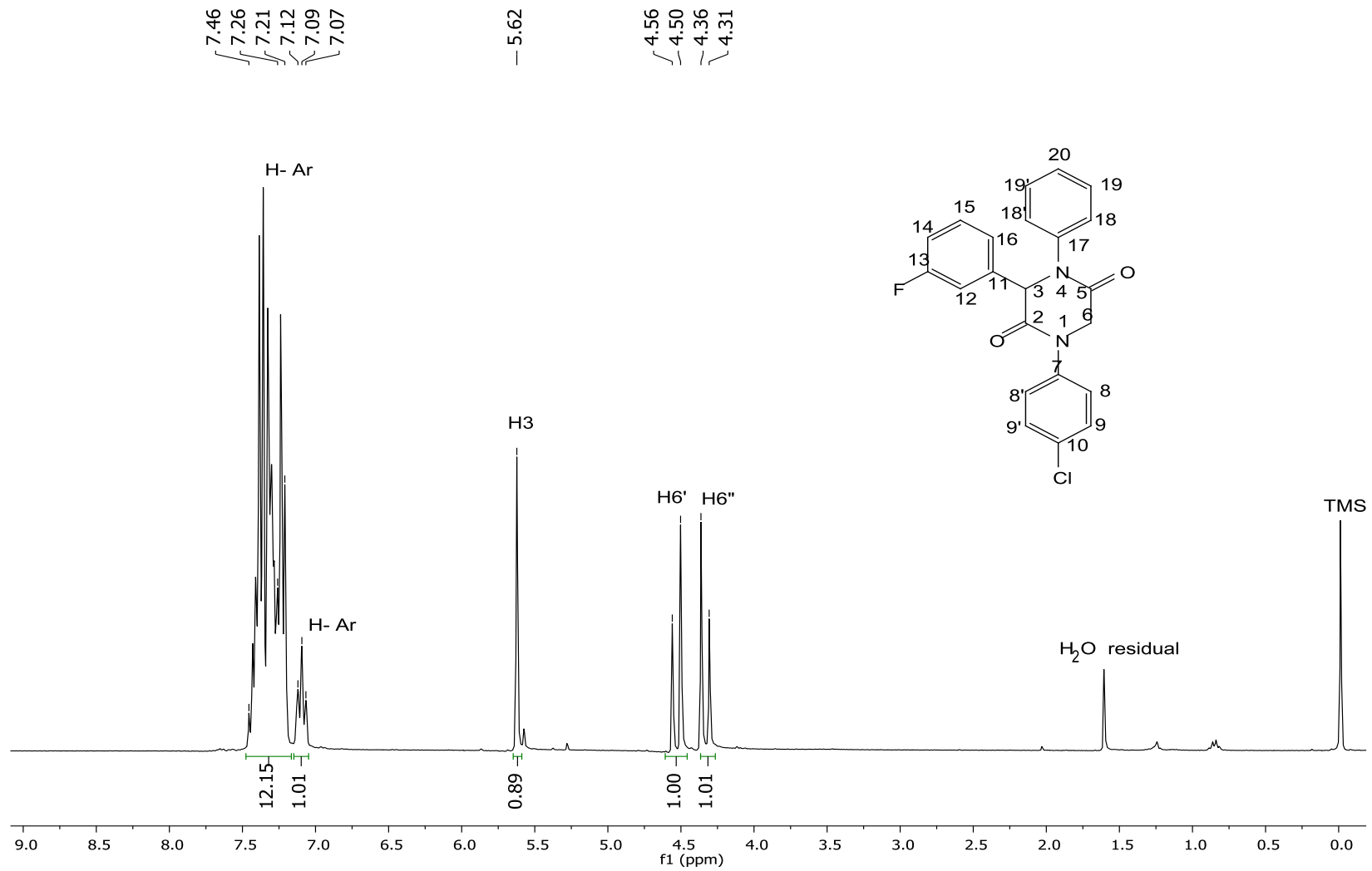


Figura 55: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-dicetopiperazina (07).

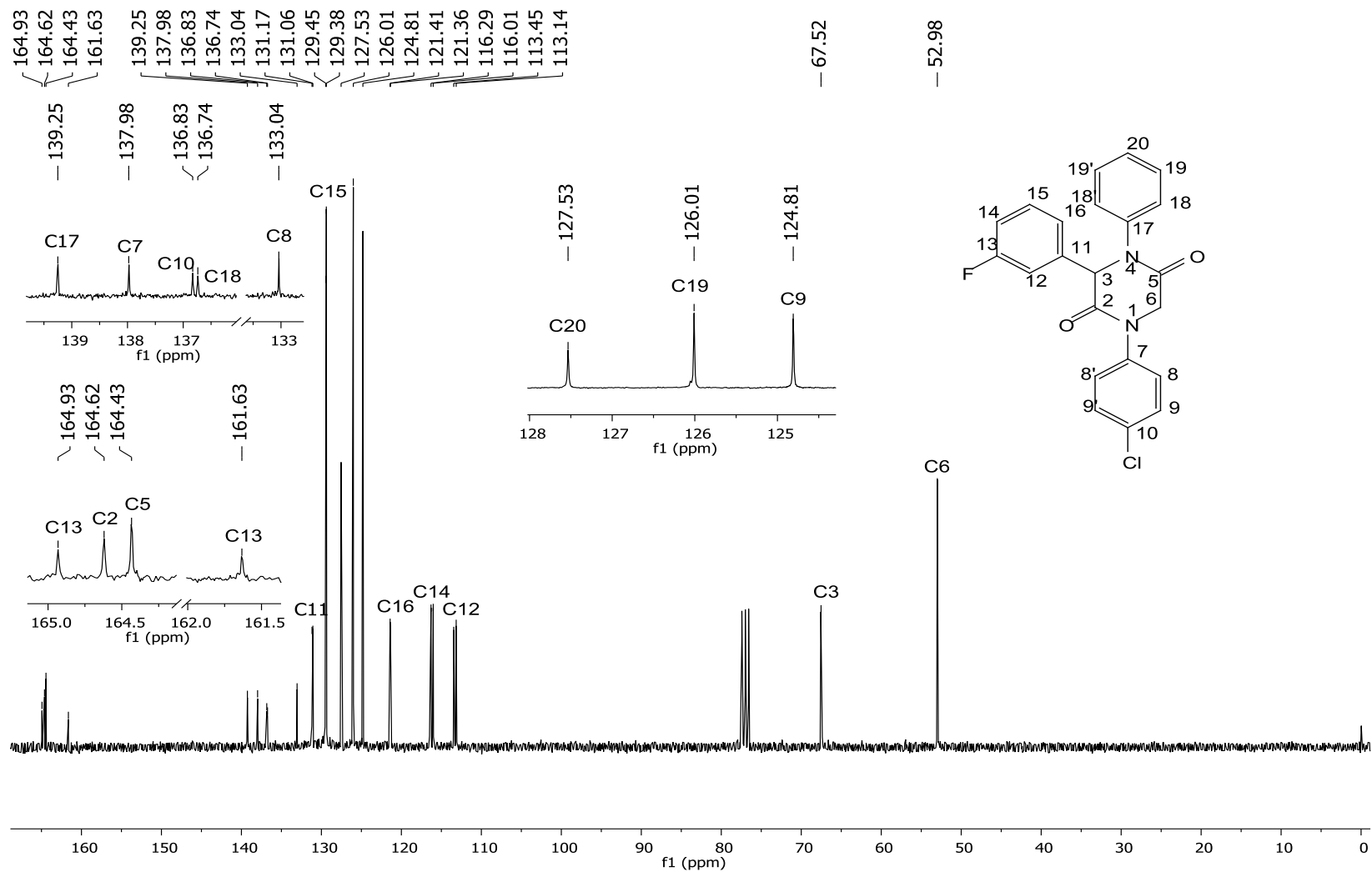


Figura 56: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-dicetopiperazina (07).

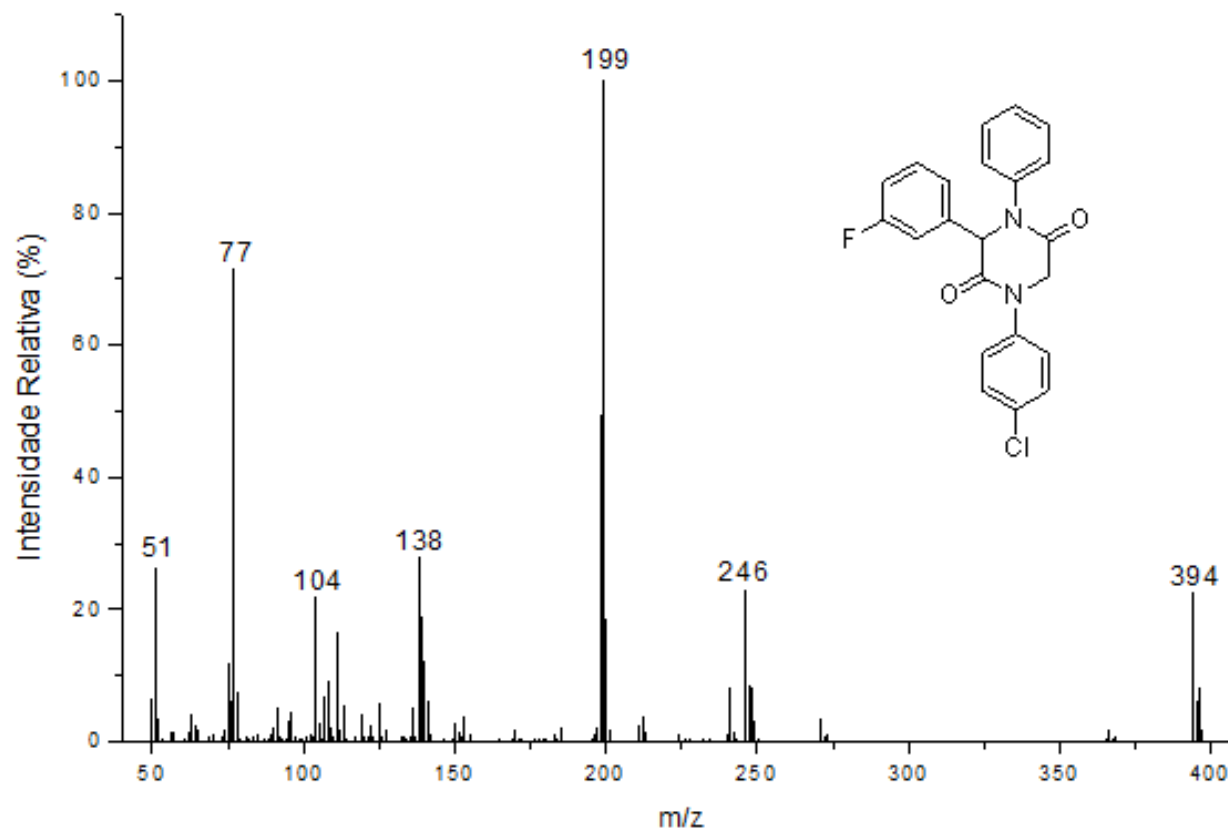


Figura 57: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-diketopiperazina (07).

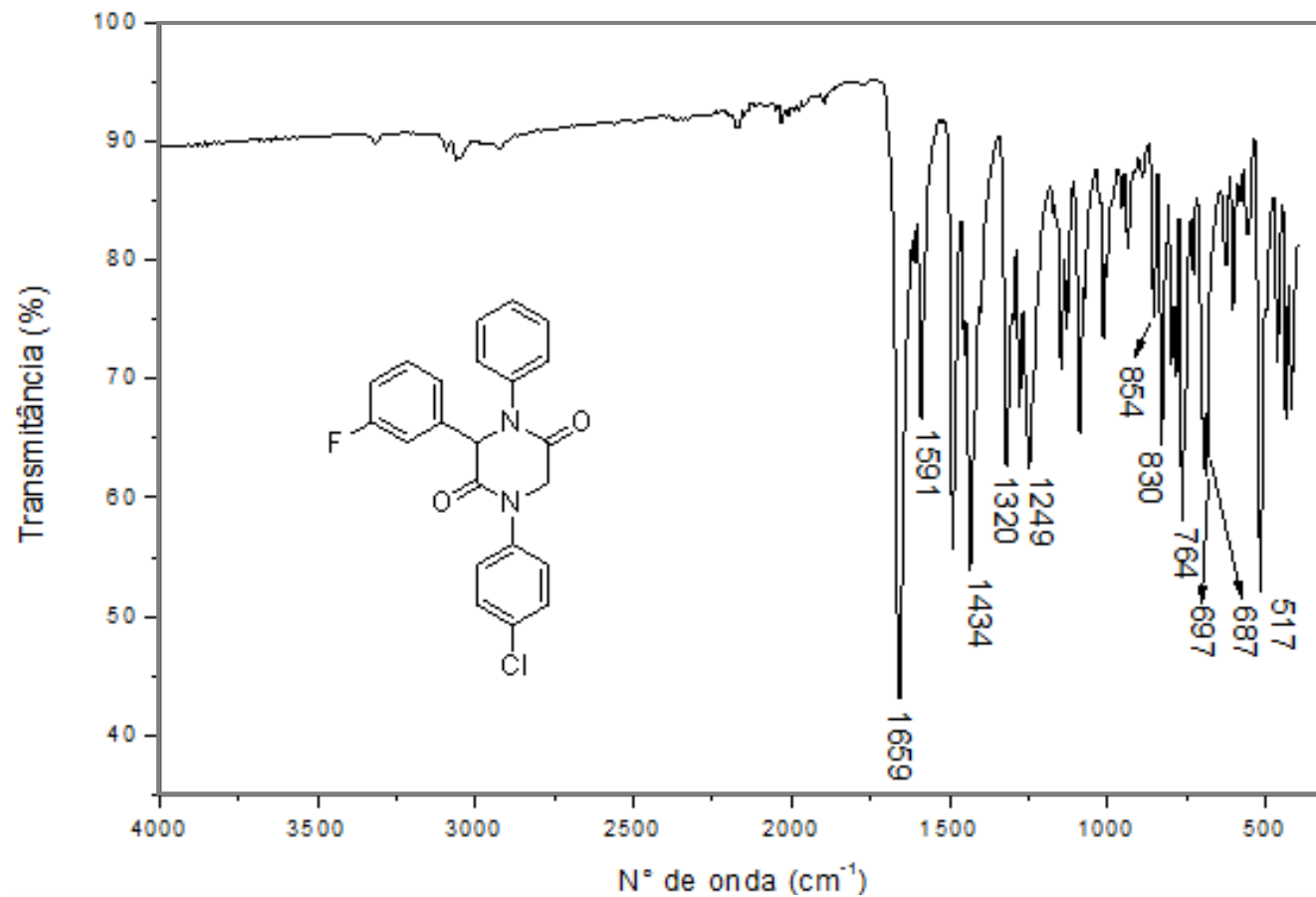


Figura 58: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (07).

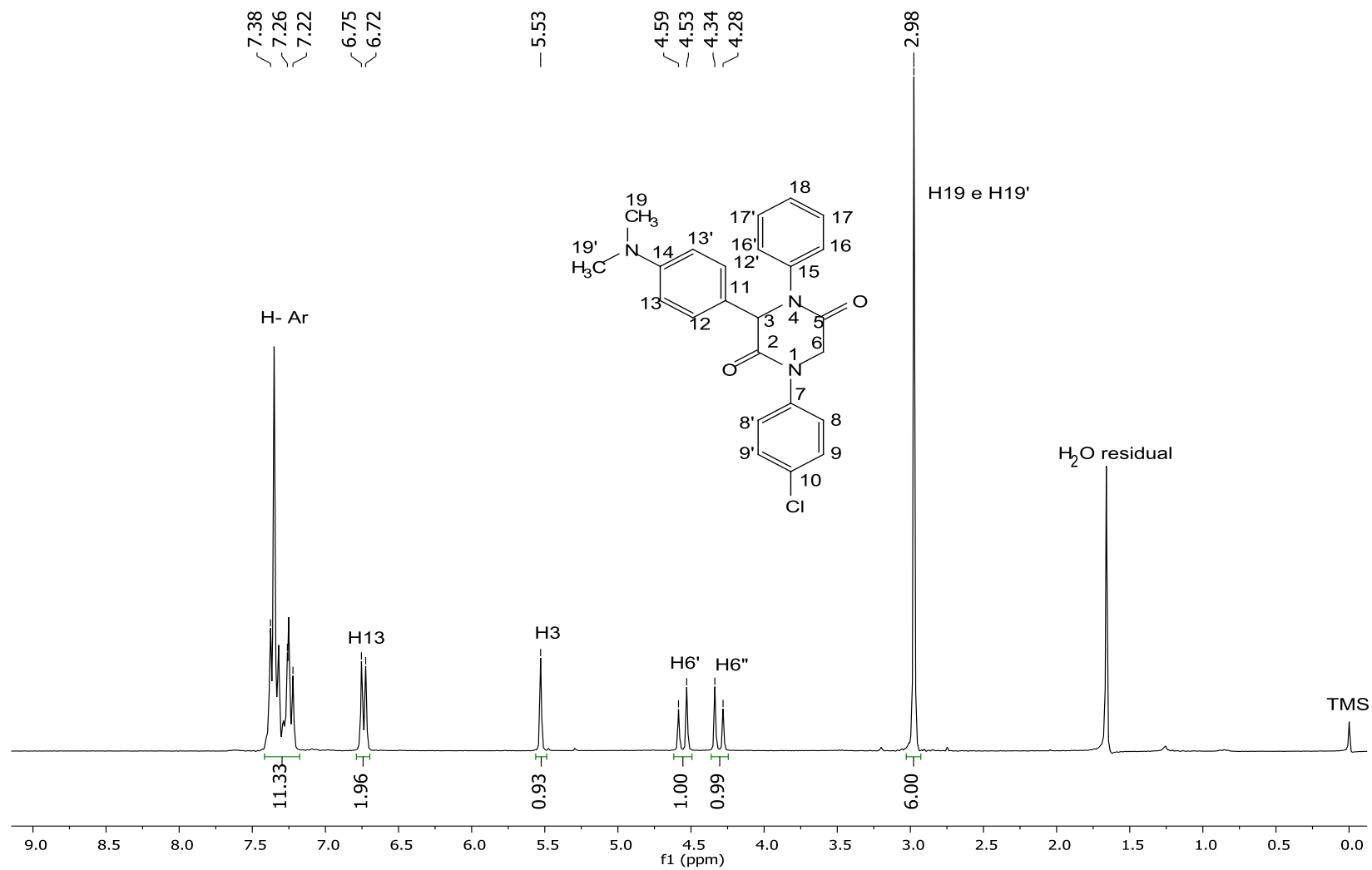


Figura 59: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (08).

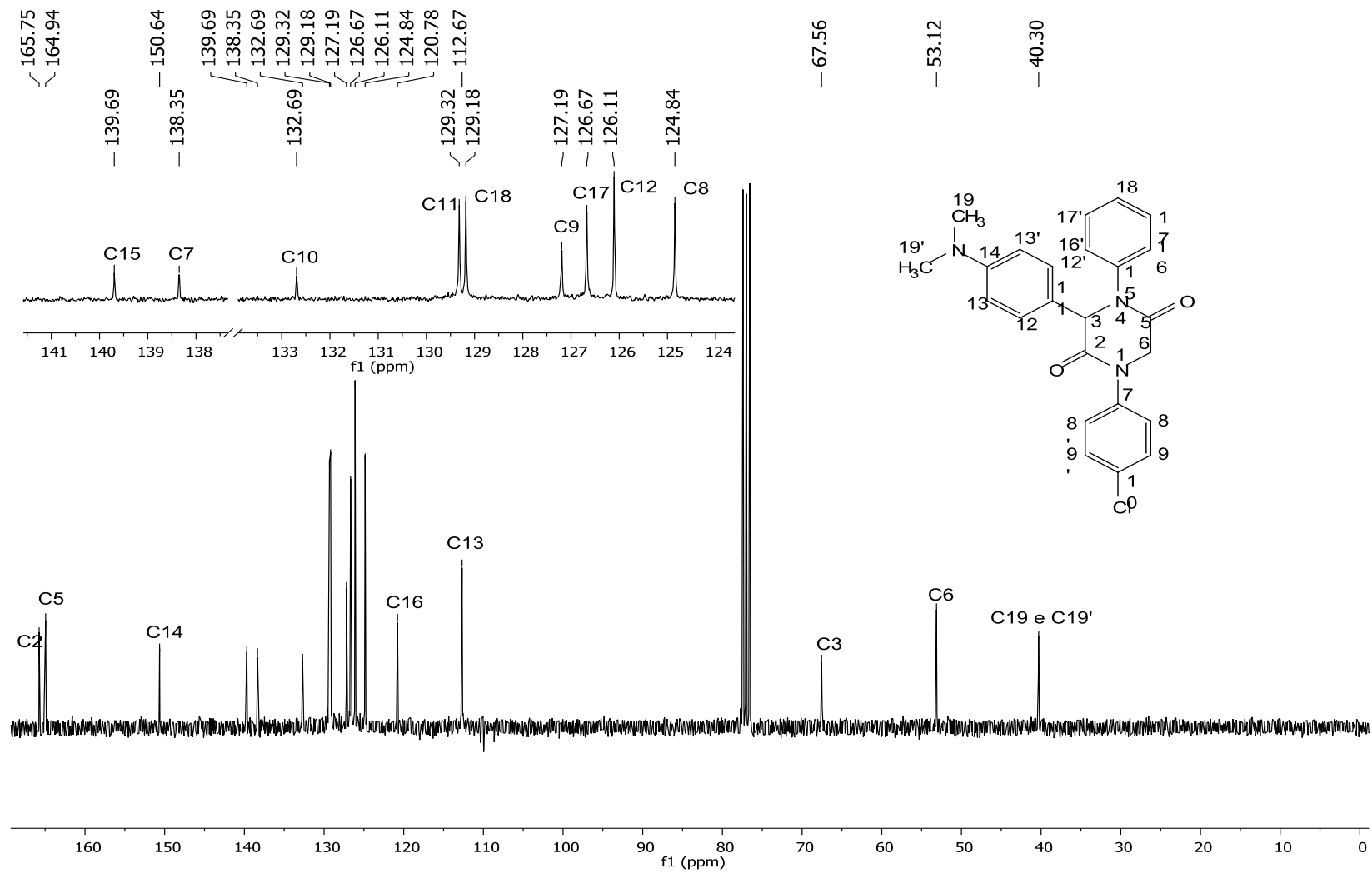


Figura 60: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (08).

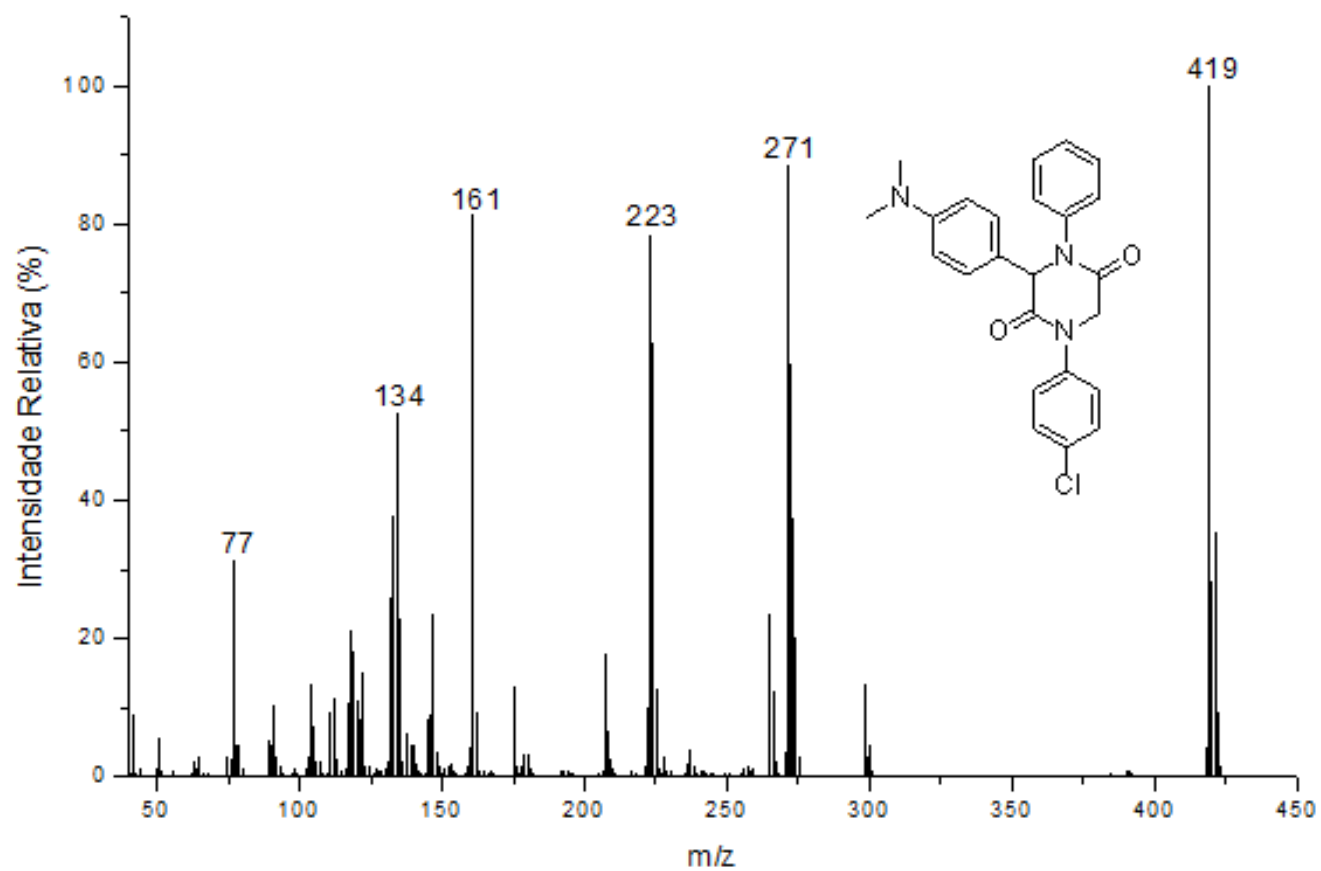


Figura 61: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (08).

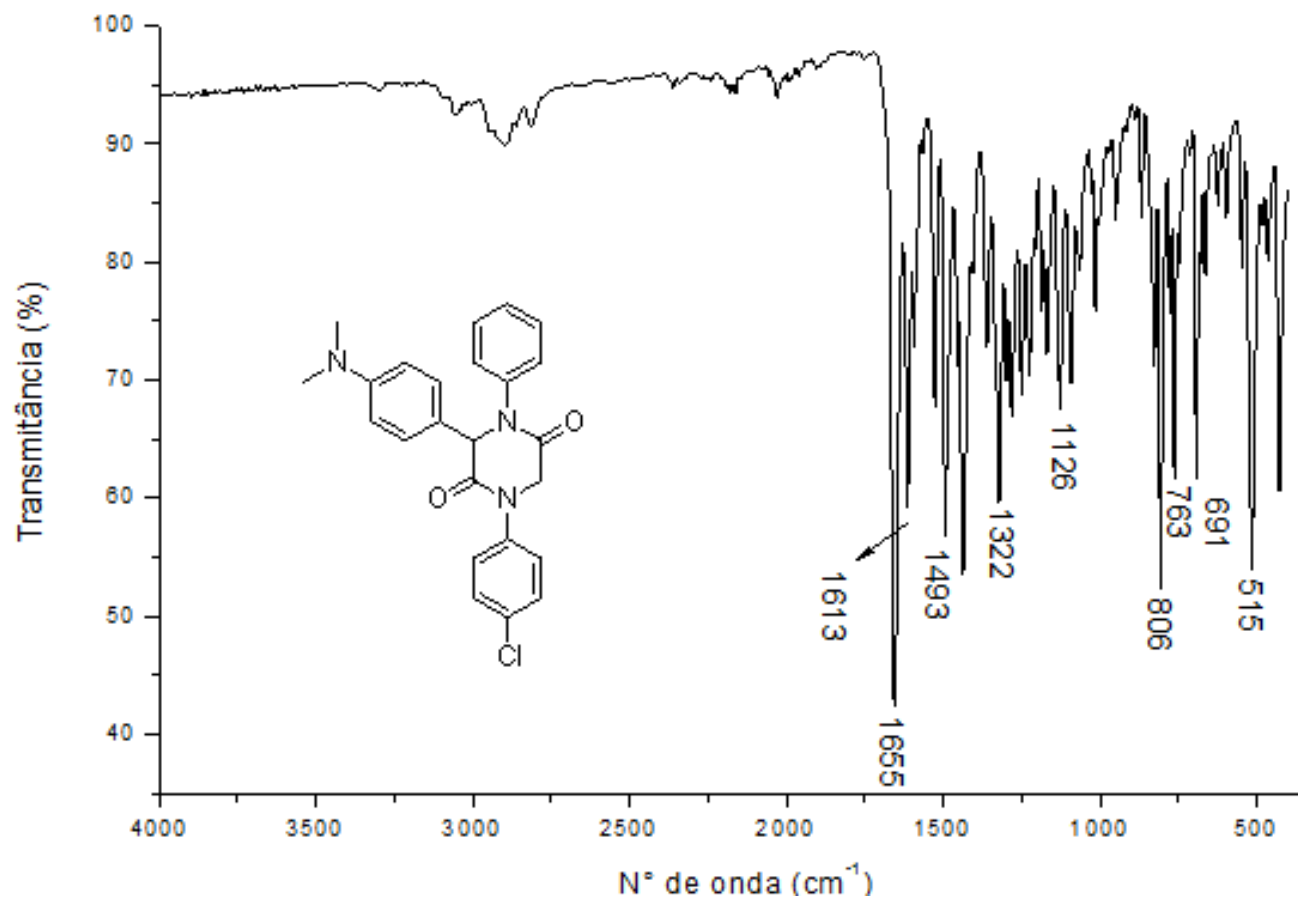


Figura 62: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (08).

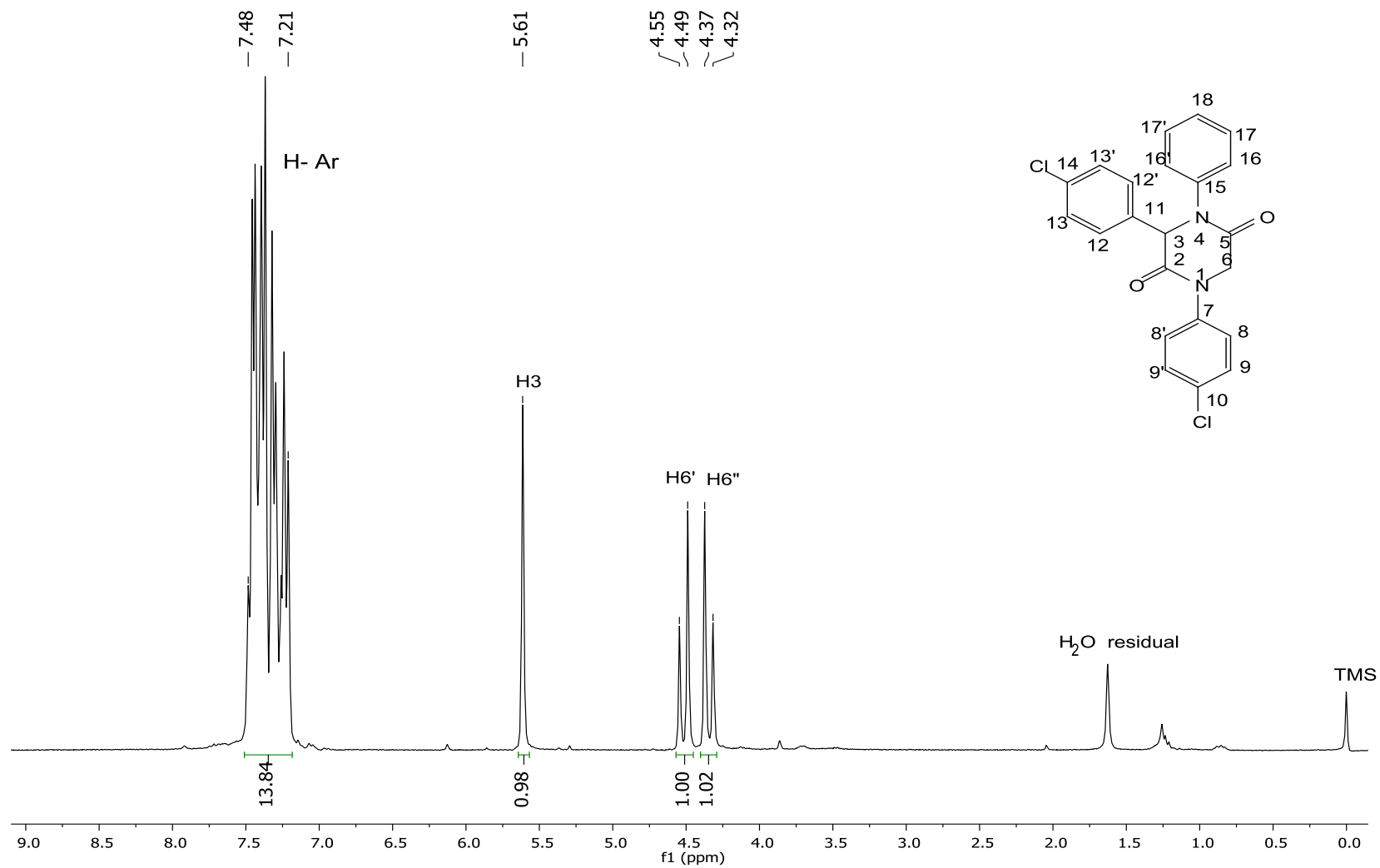


Figura 63: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-dicetopiperazina (09).

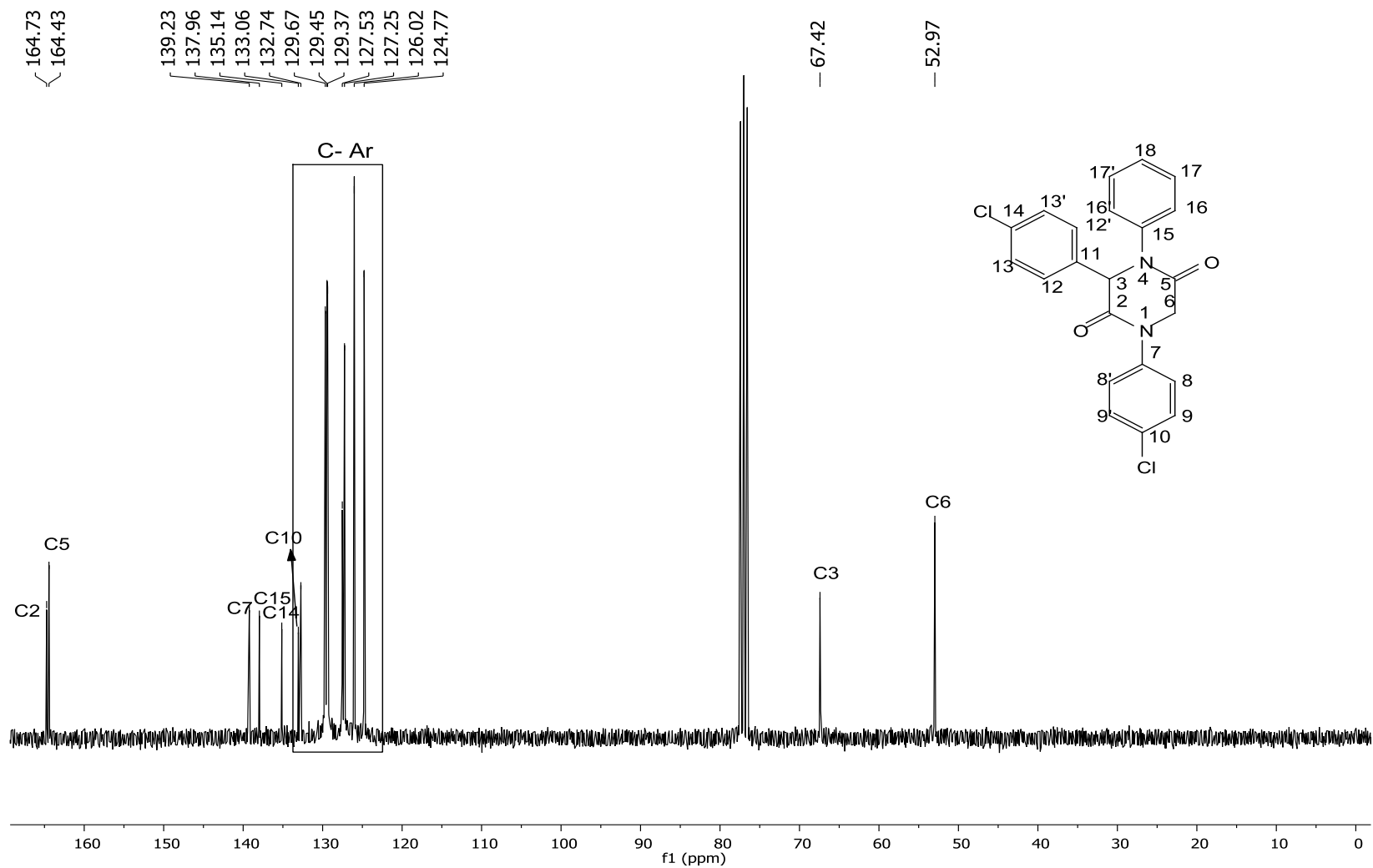


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (09).

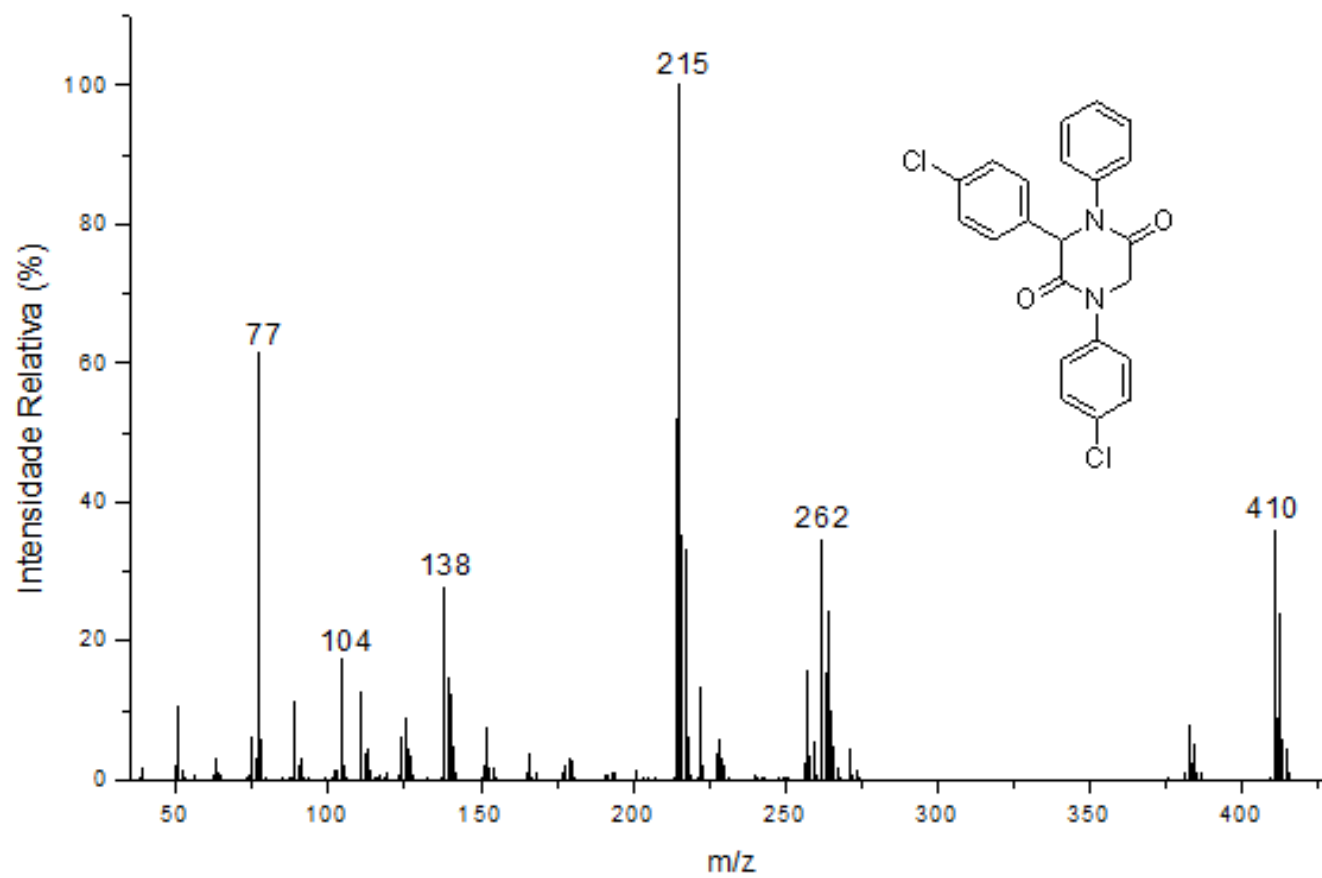


Figura 65: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (09).

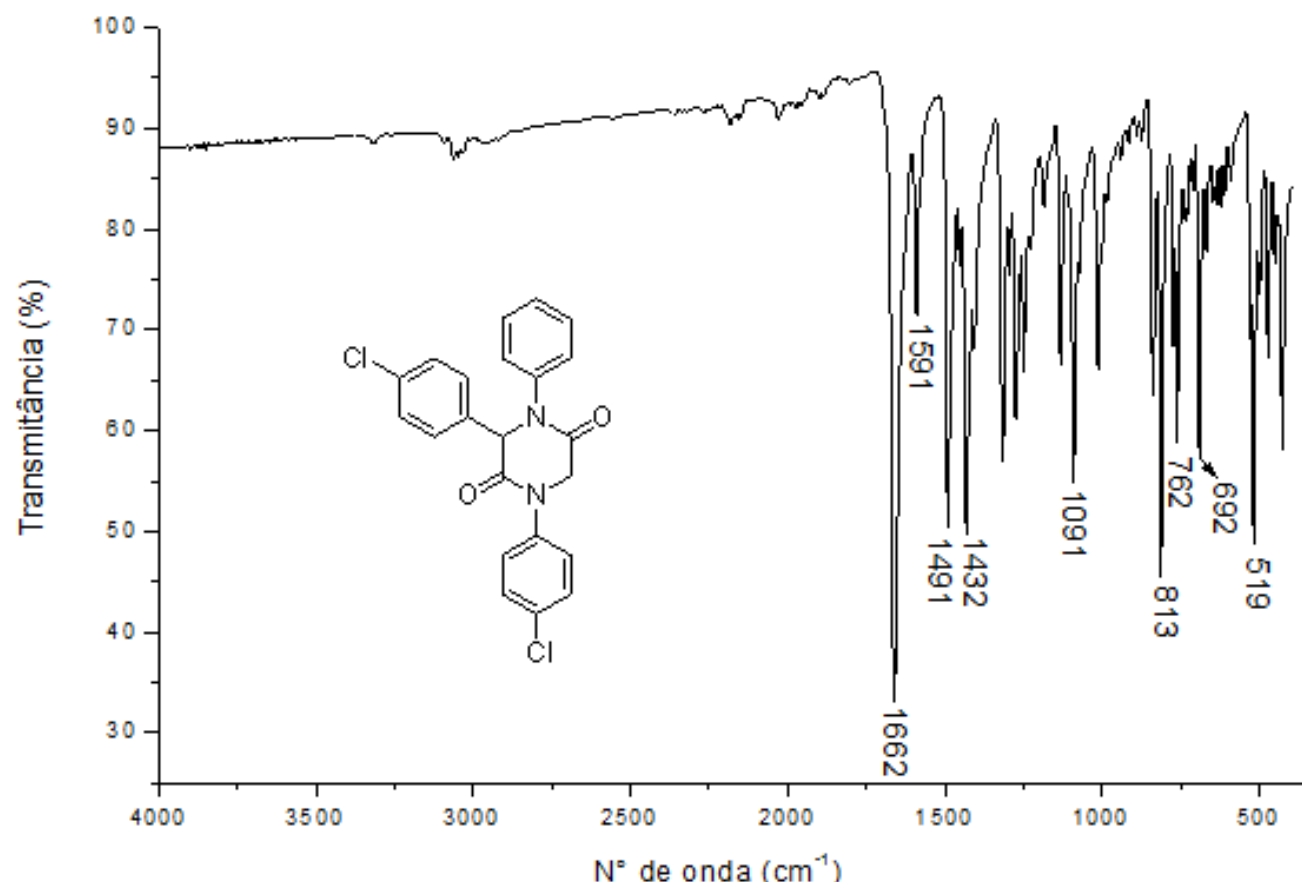


Figura 66: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (09).

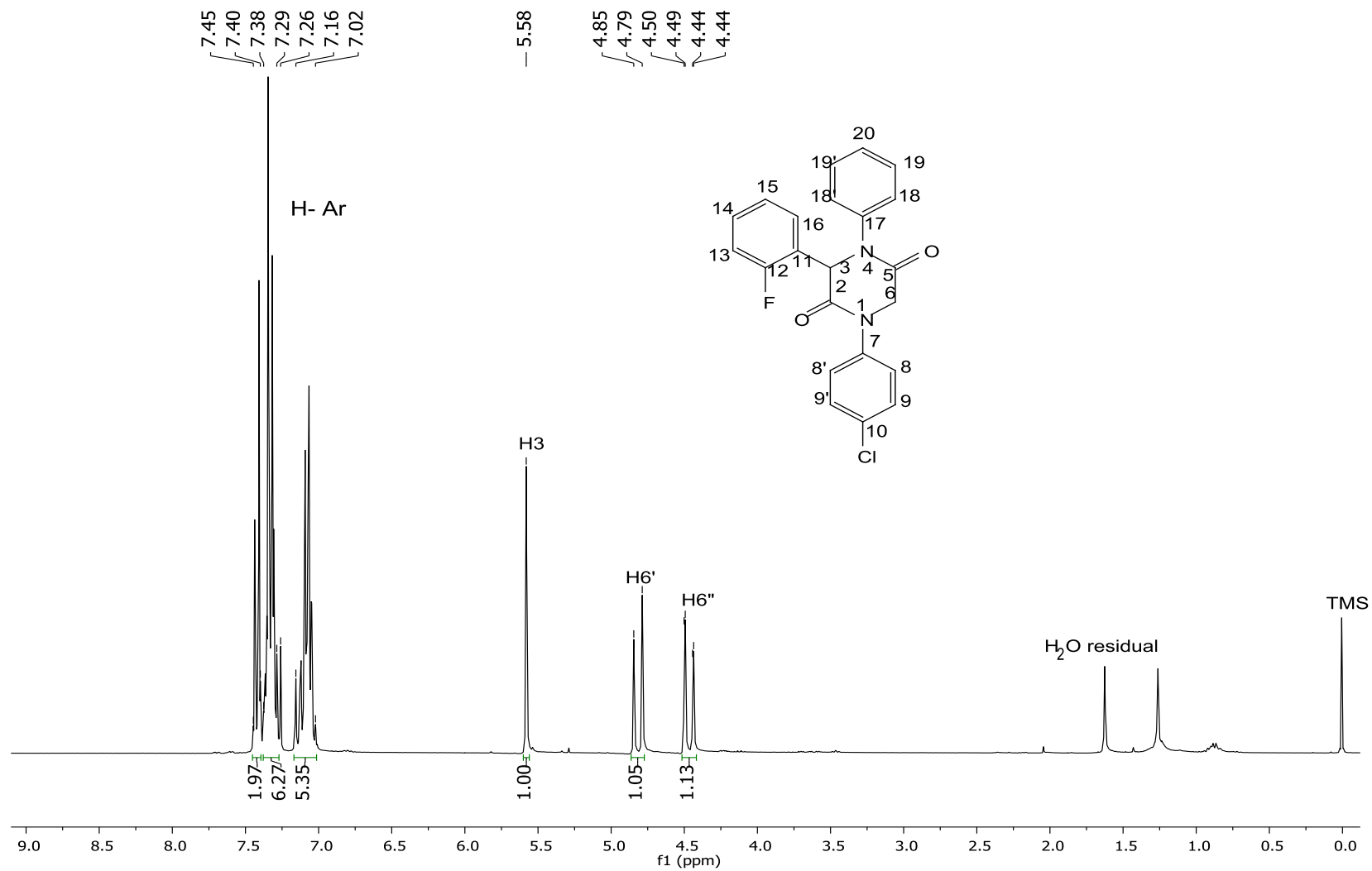


Figura 67: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (10).

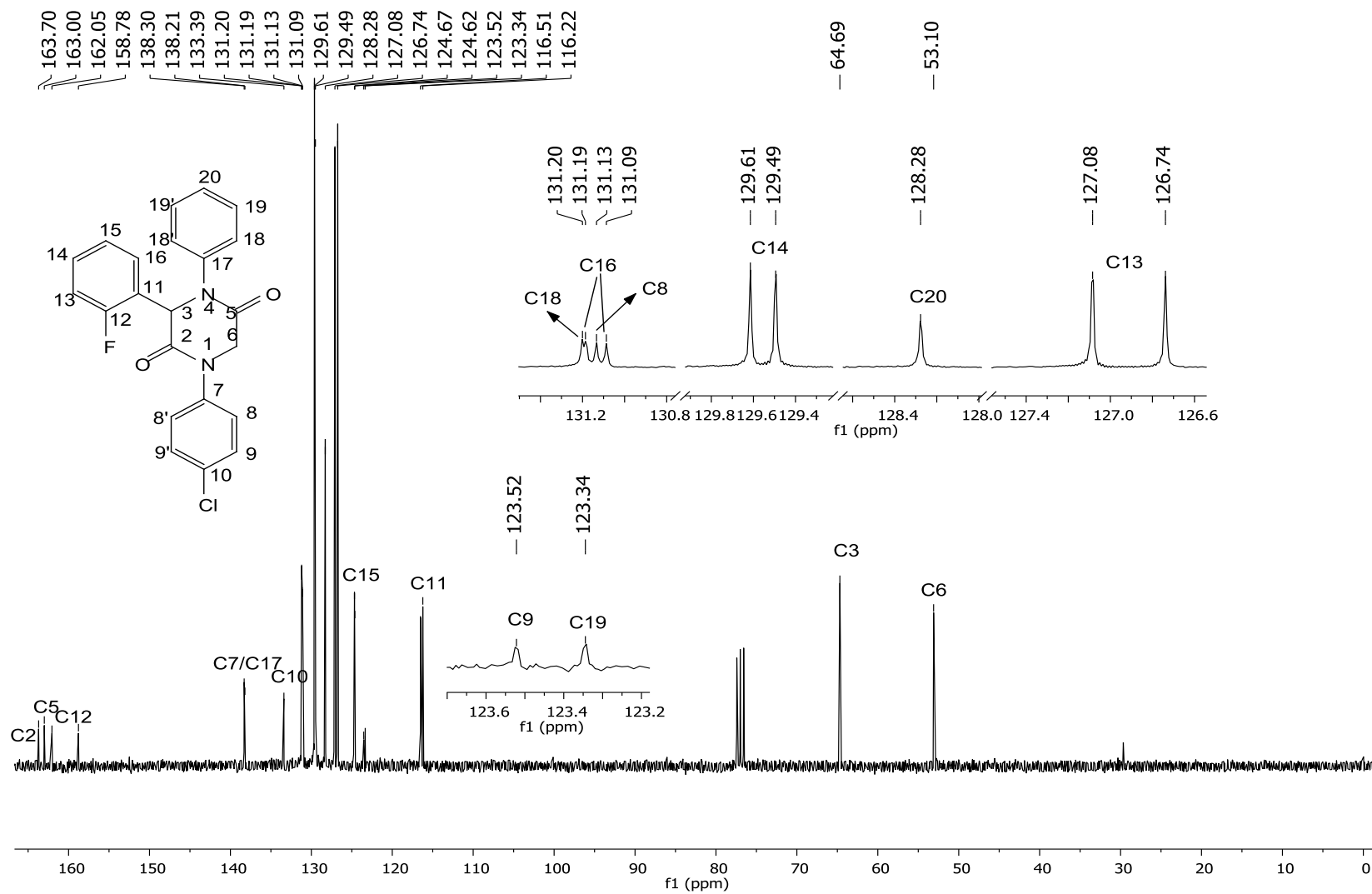


Figura 68: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (10).

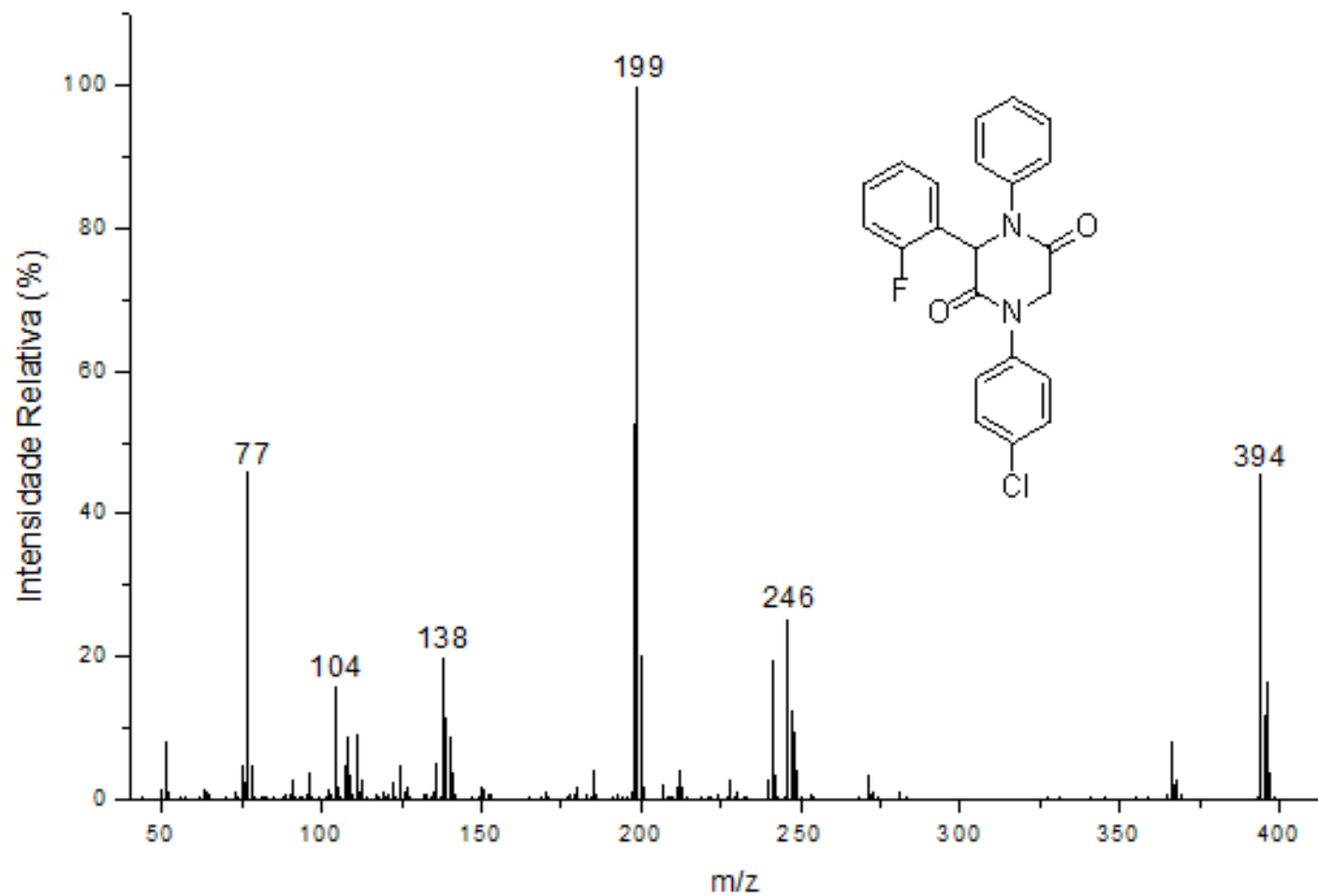


Figura 69: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (10).

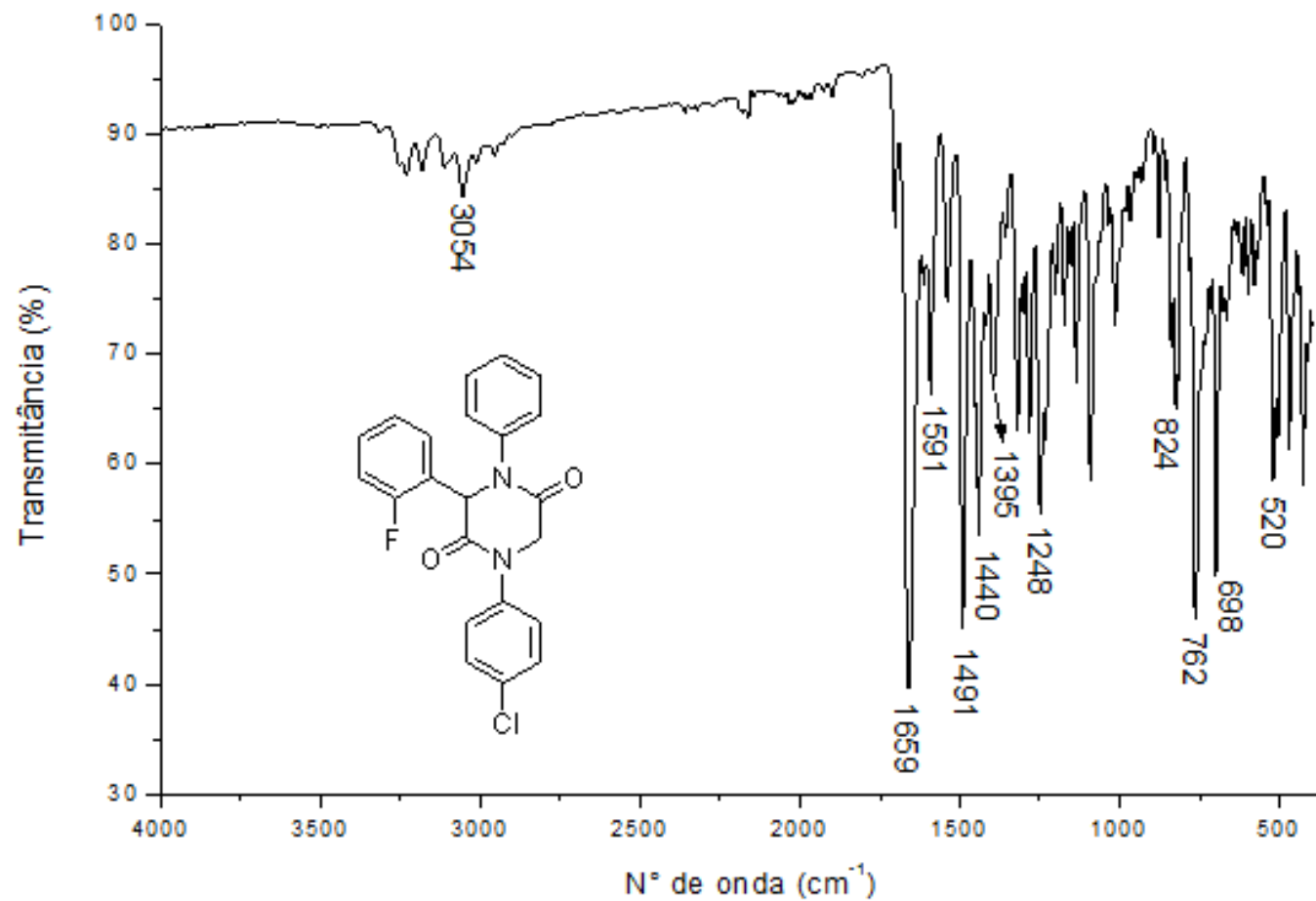


Figura 70: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-diketopiperazina (10).

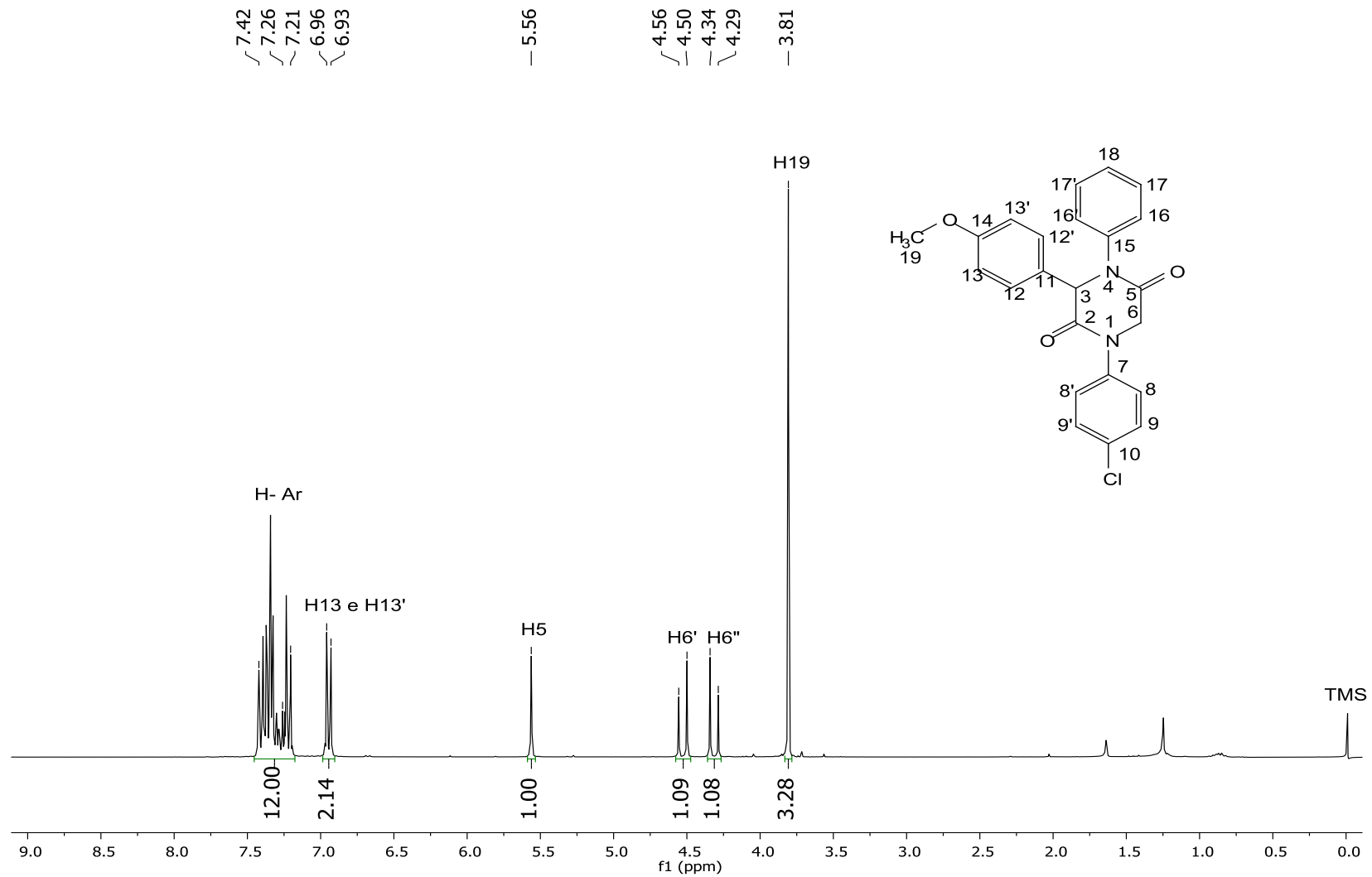


Figura 71: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (11).

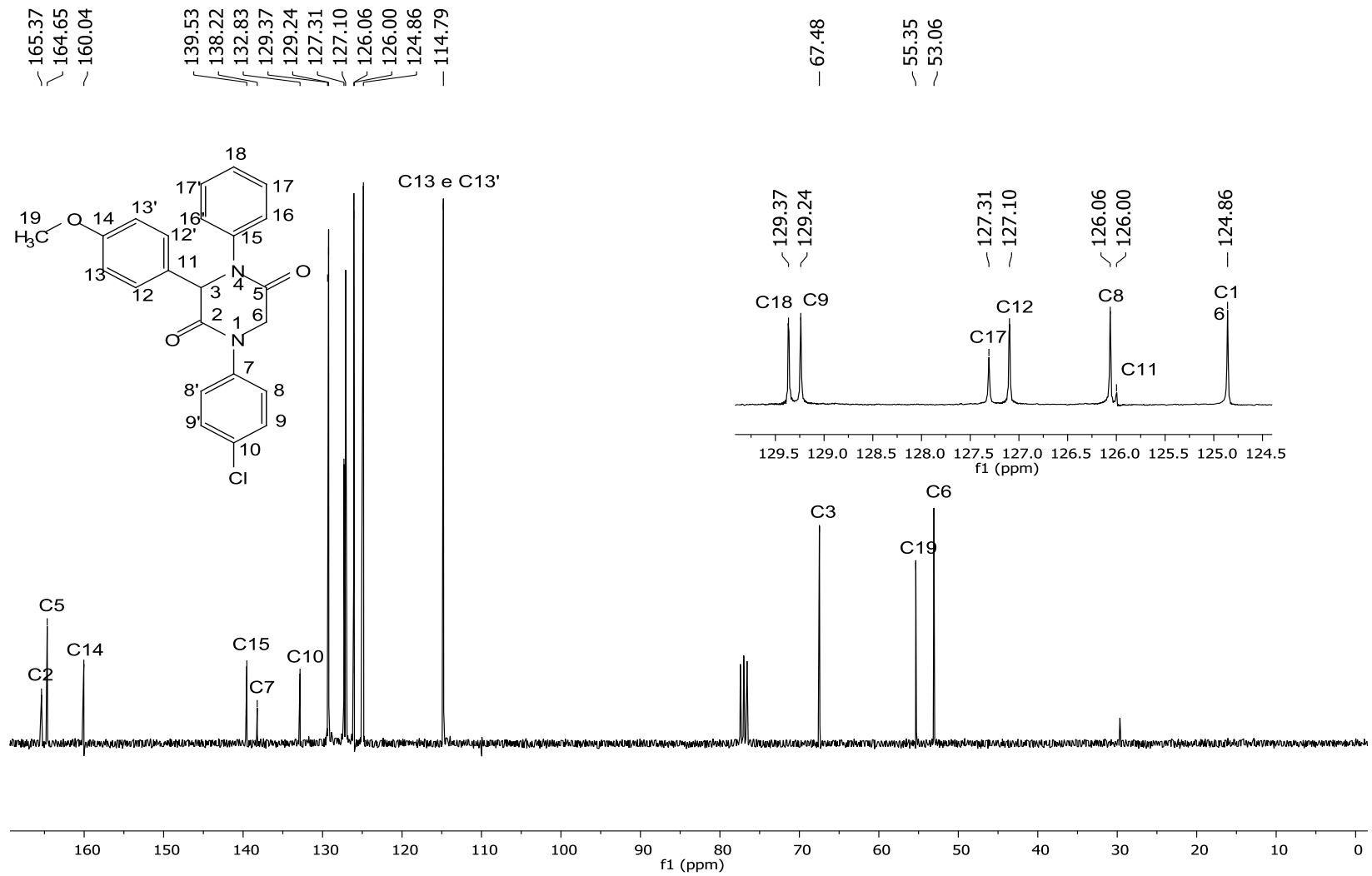


Figura 72: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (11).

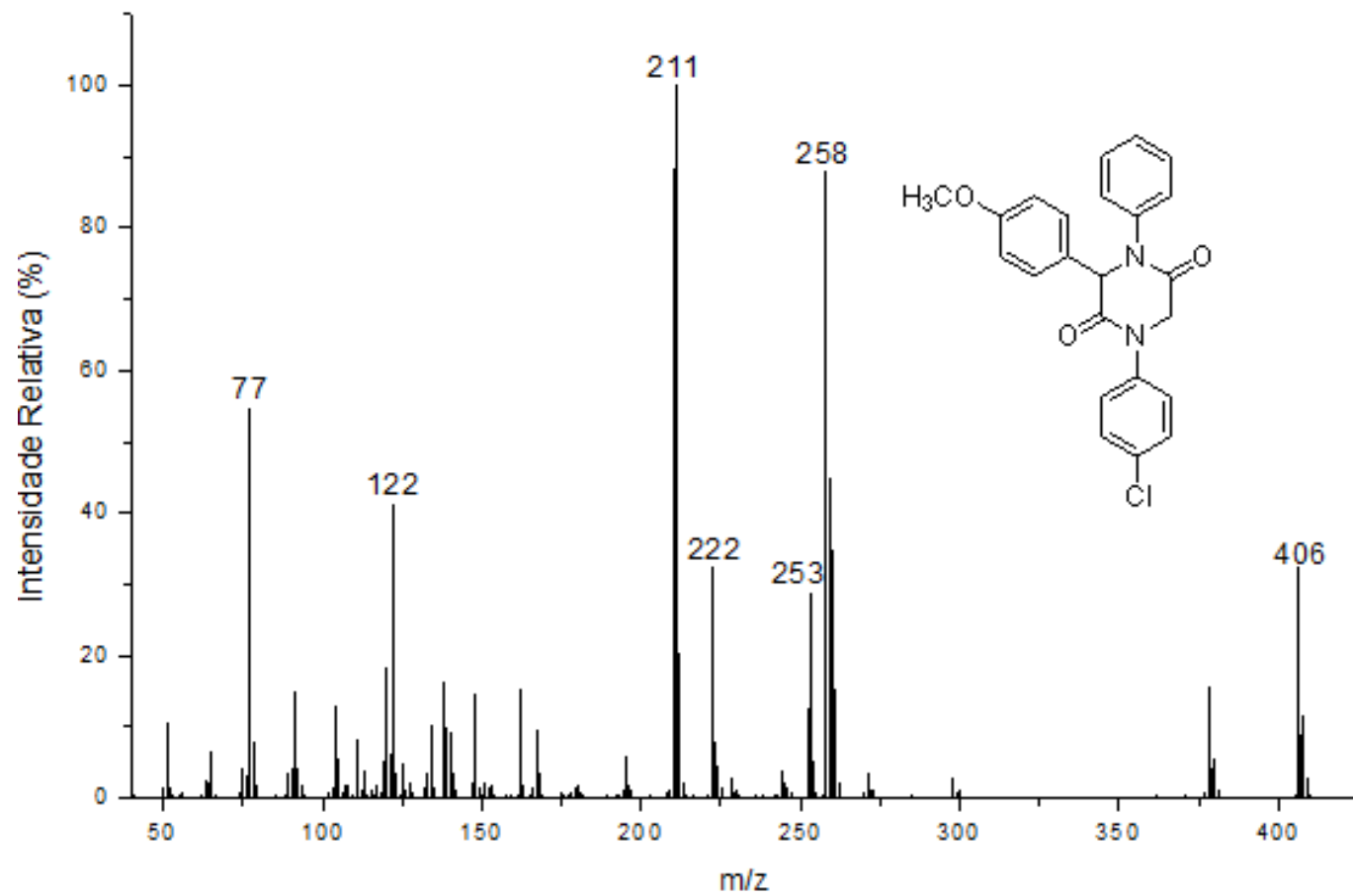


Figura 73: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (11).

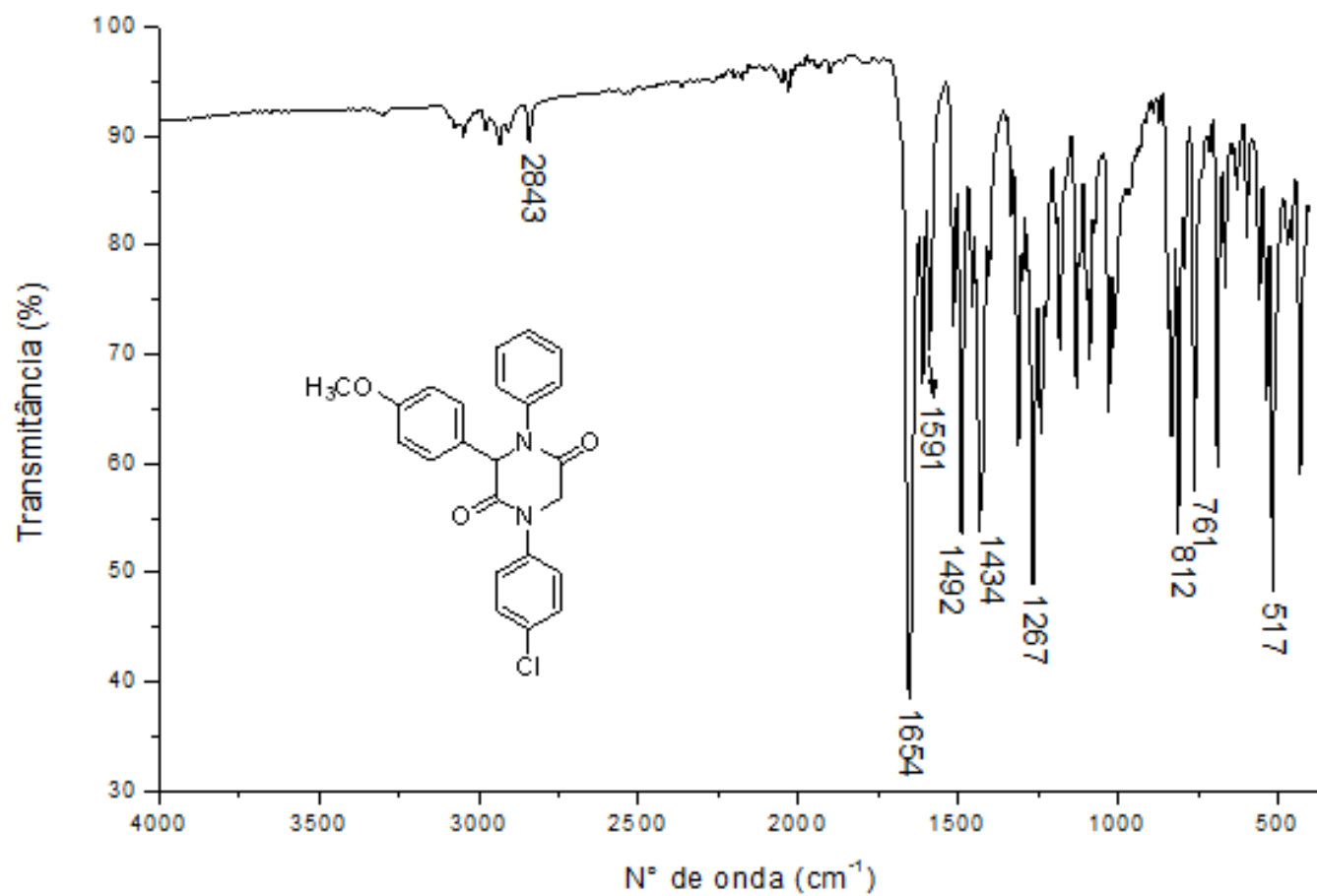


Figura 74: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (11).

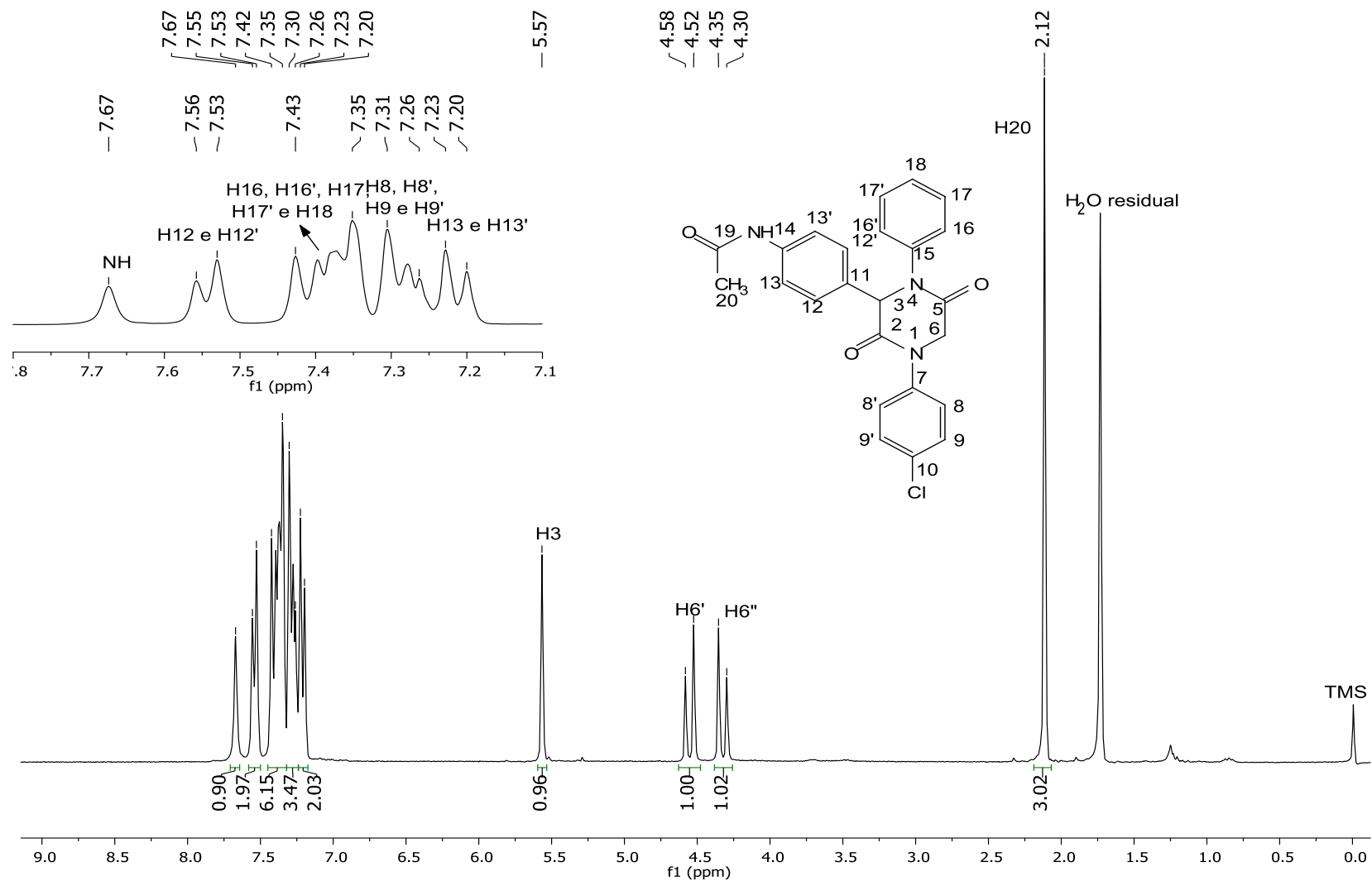


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (12).

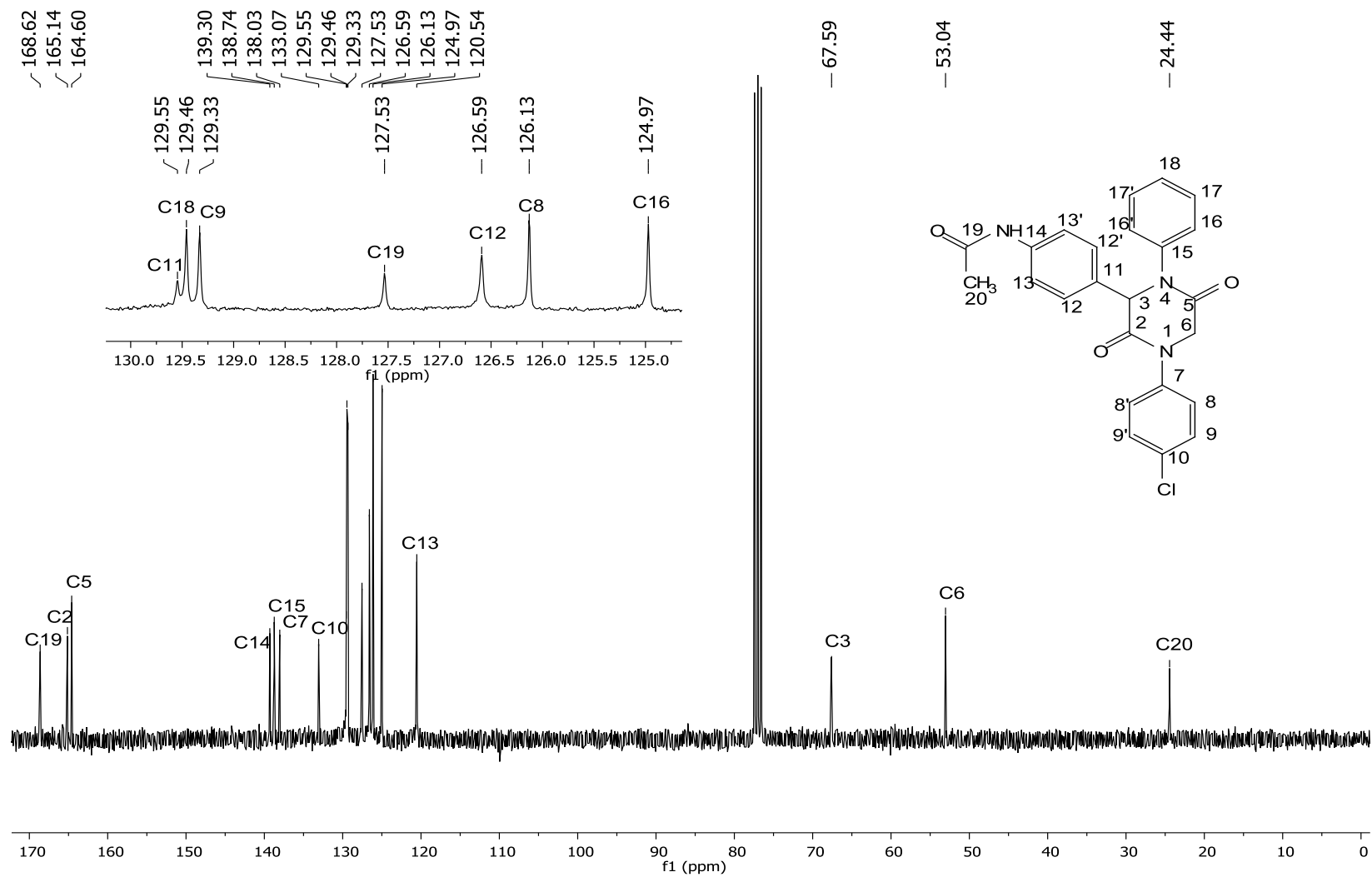


Figura 76: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (12).

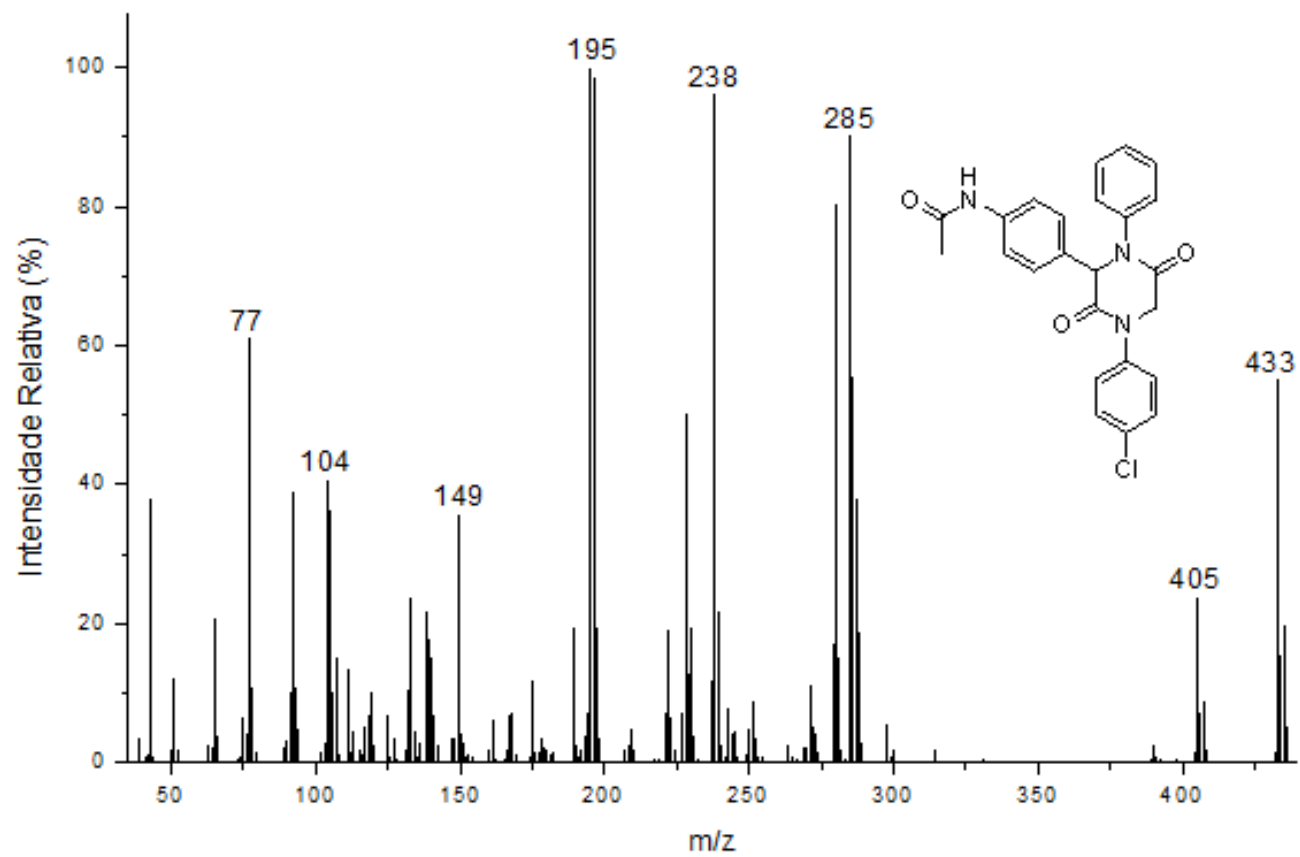


Figura 77: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-diketopiperazina (12).

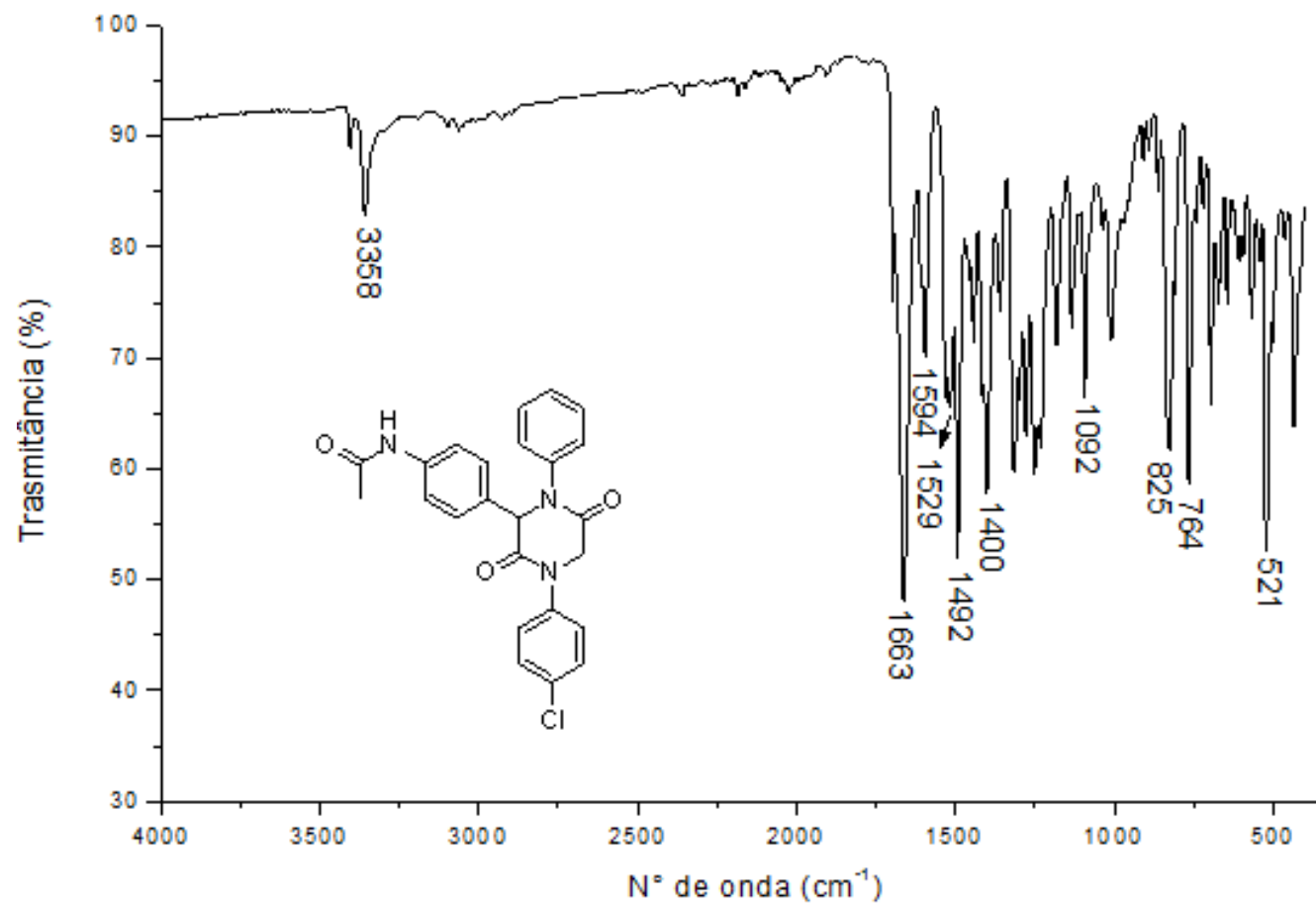


Figura 78: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-diketopiperazina (12).

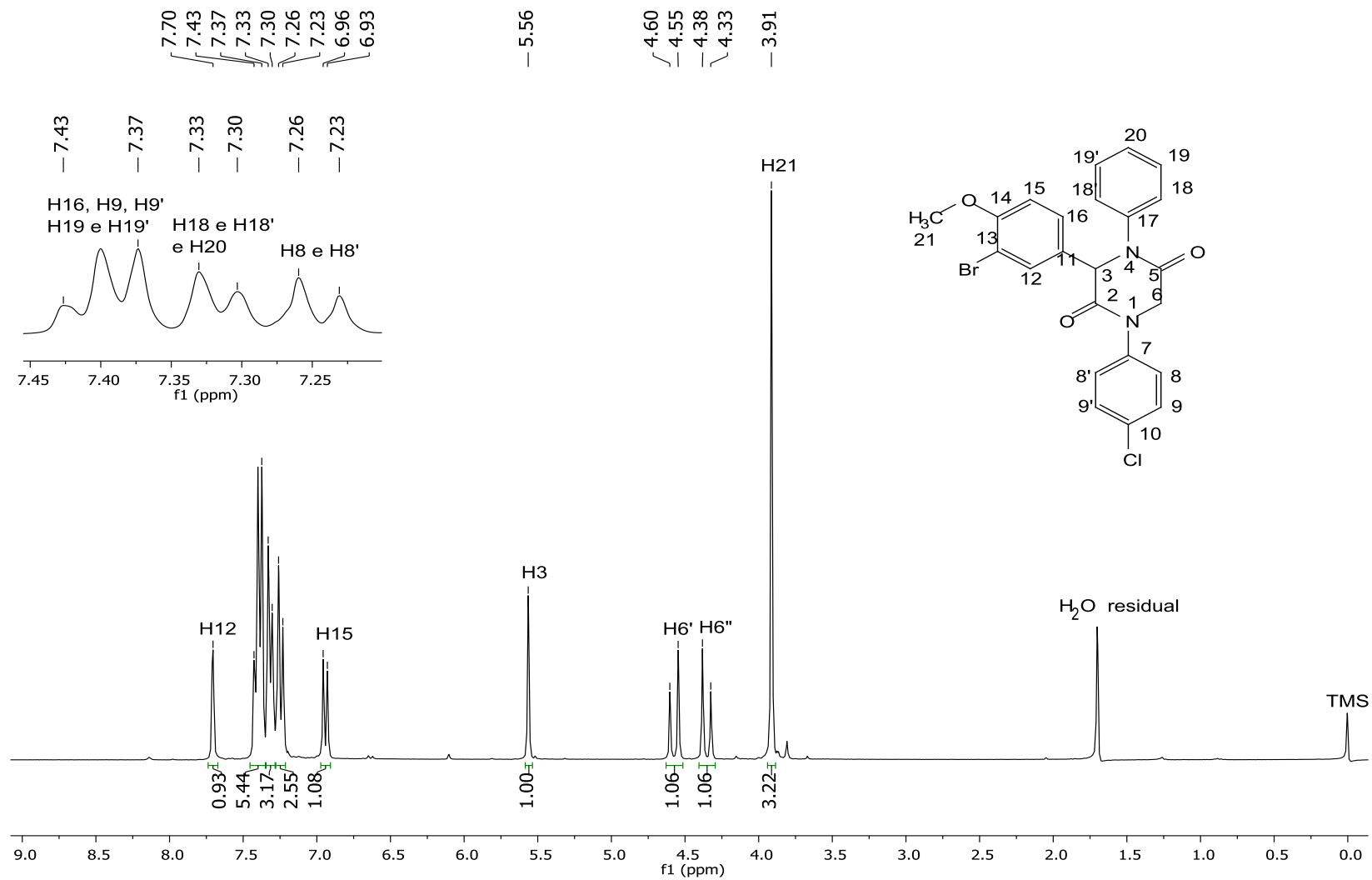


Figura 79: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-dicetopiperazina (13).

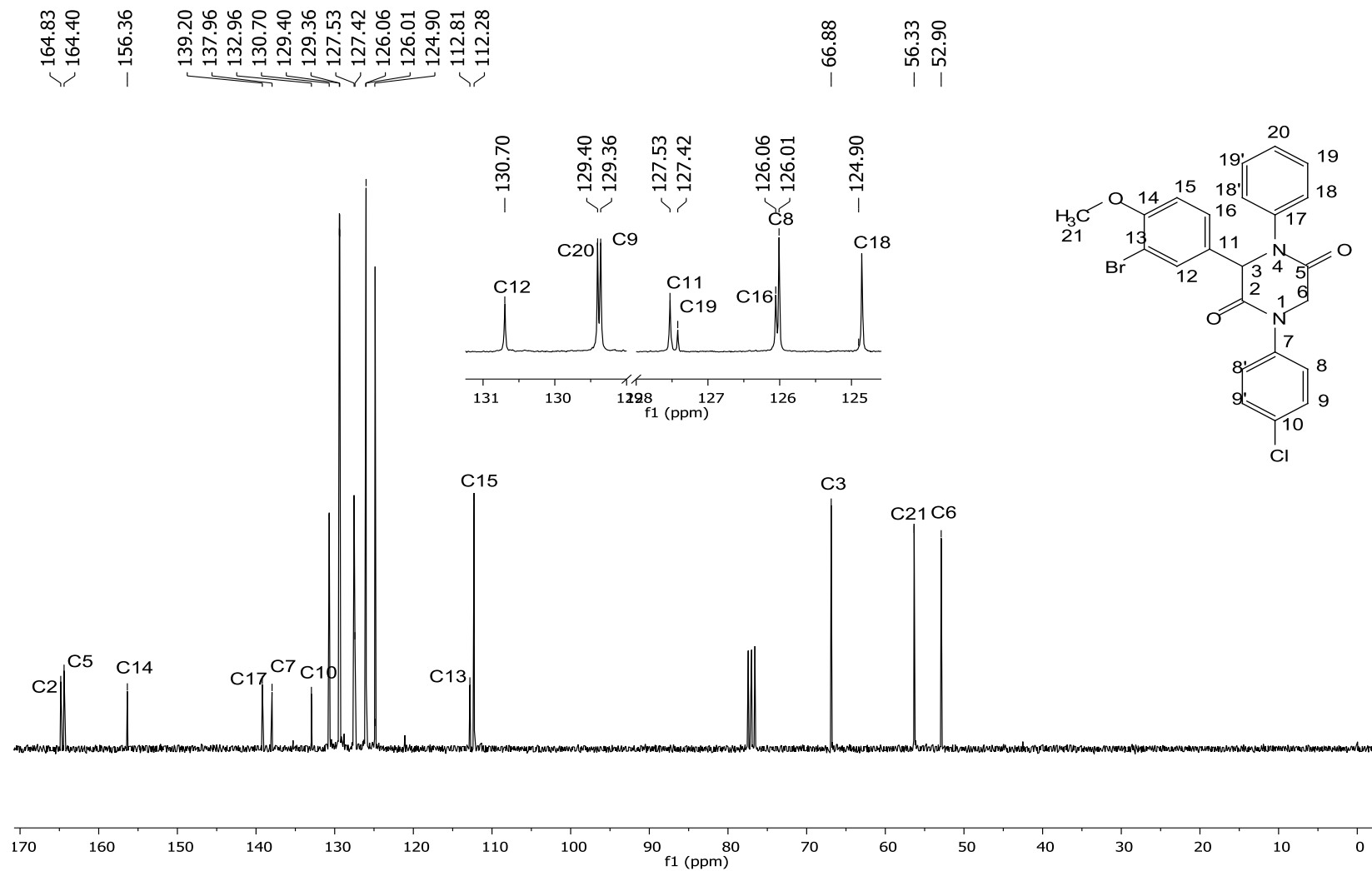


Figura 80: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (13).

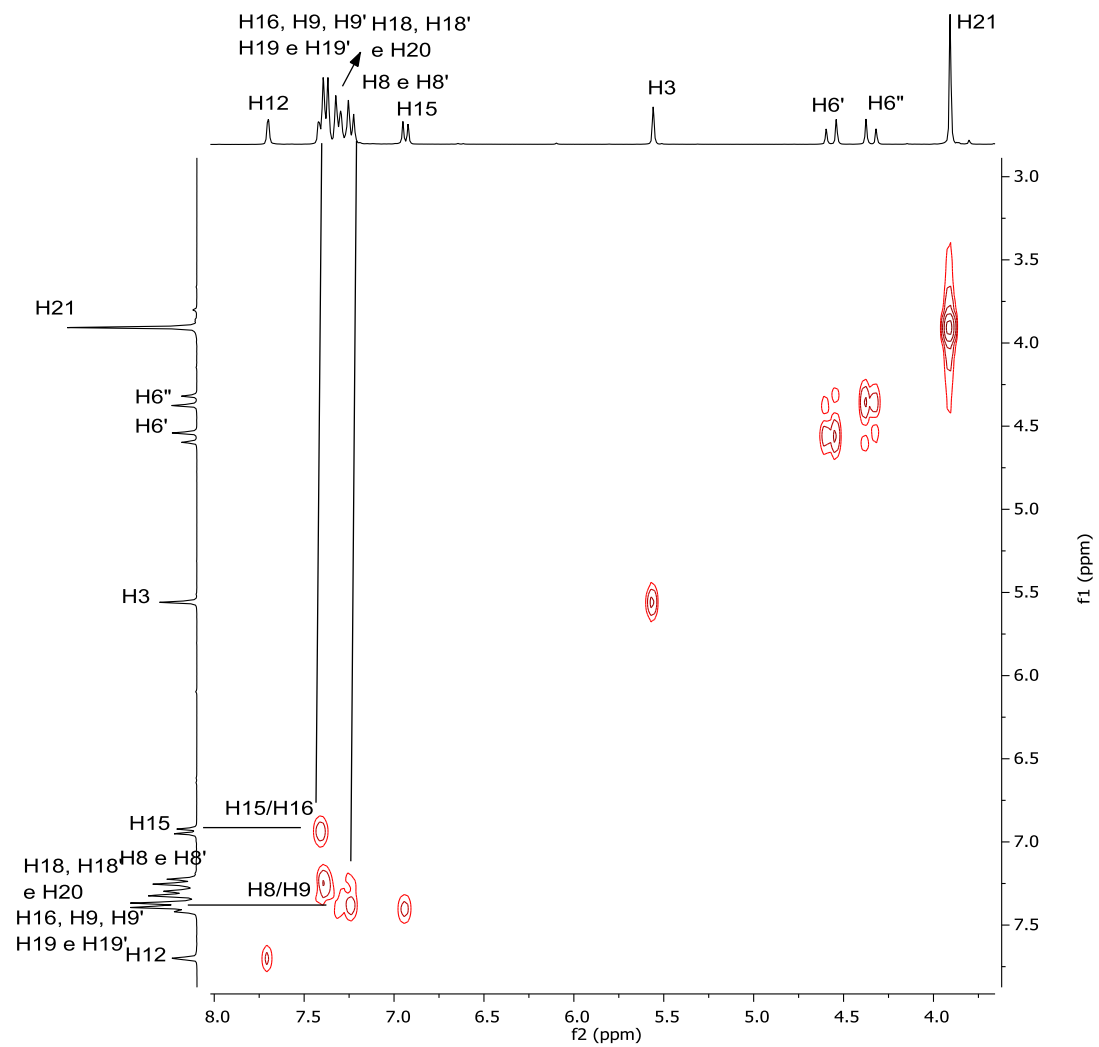


Figura 81: Mapa de contorno COSY da 2,5-diketopiperazina (13).

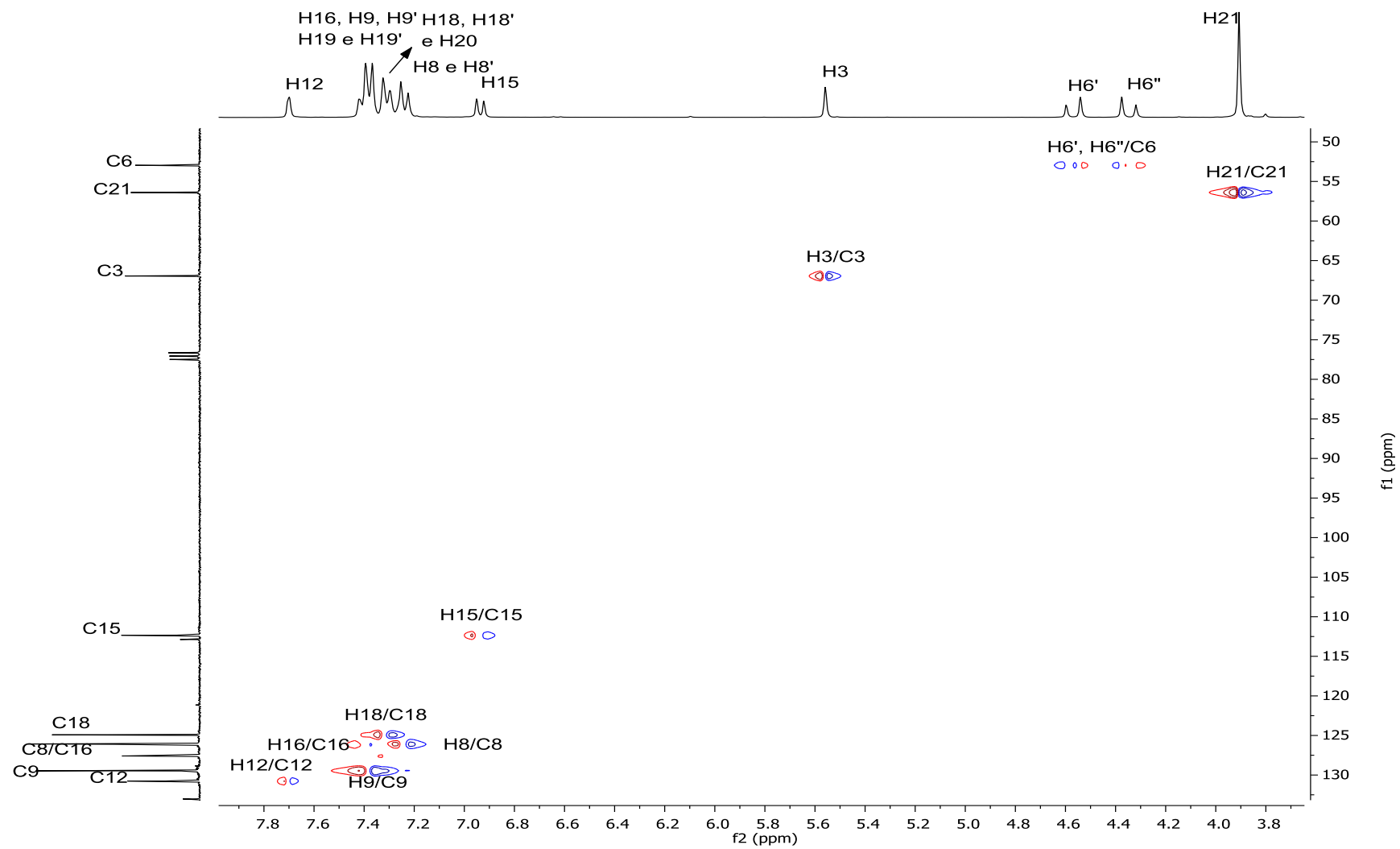


Figura 82: Mapa de contorno HSQC da 2,5-diketopiperazina (13).

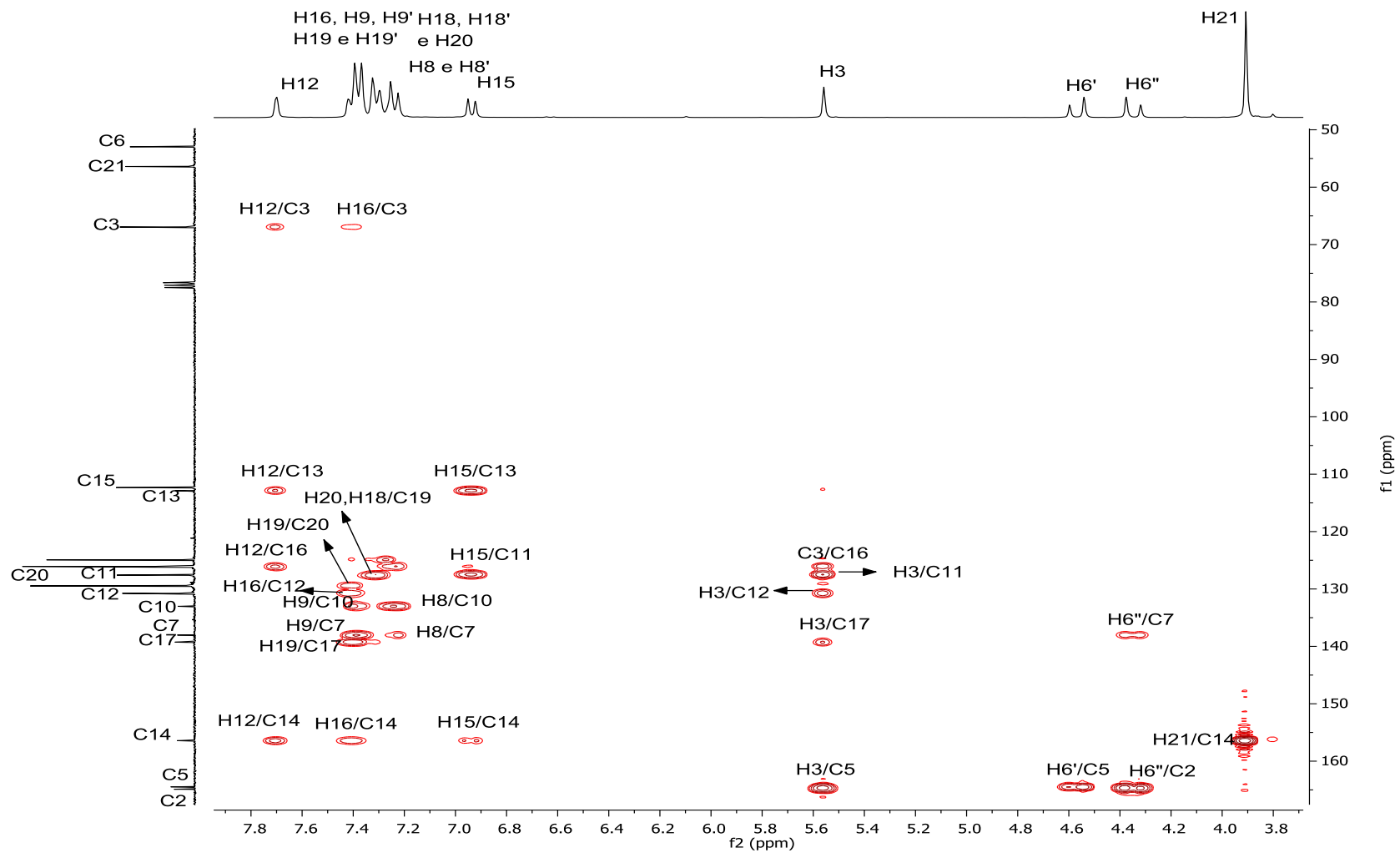


Figura 83: Mapa de contorno HMBC da 2,5-diketopiperazina (13).

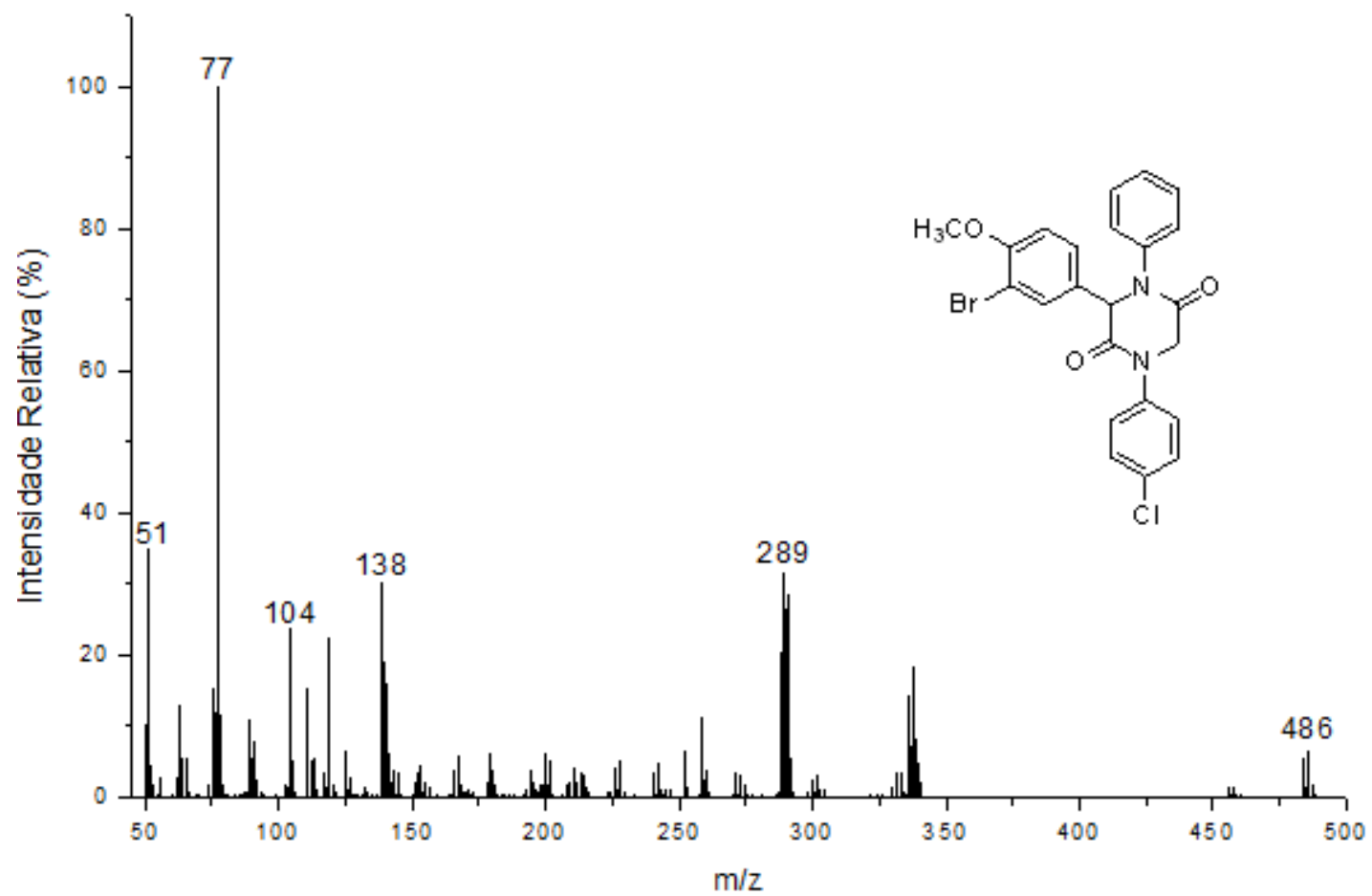


Figura 84: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (13).

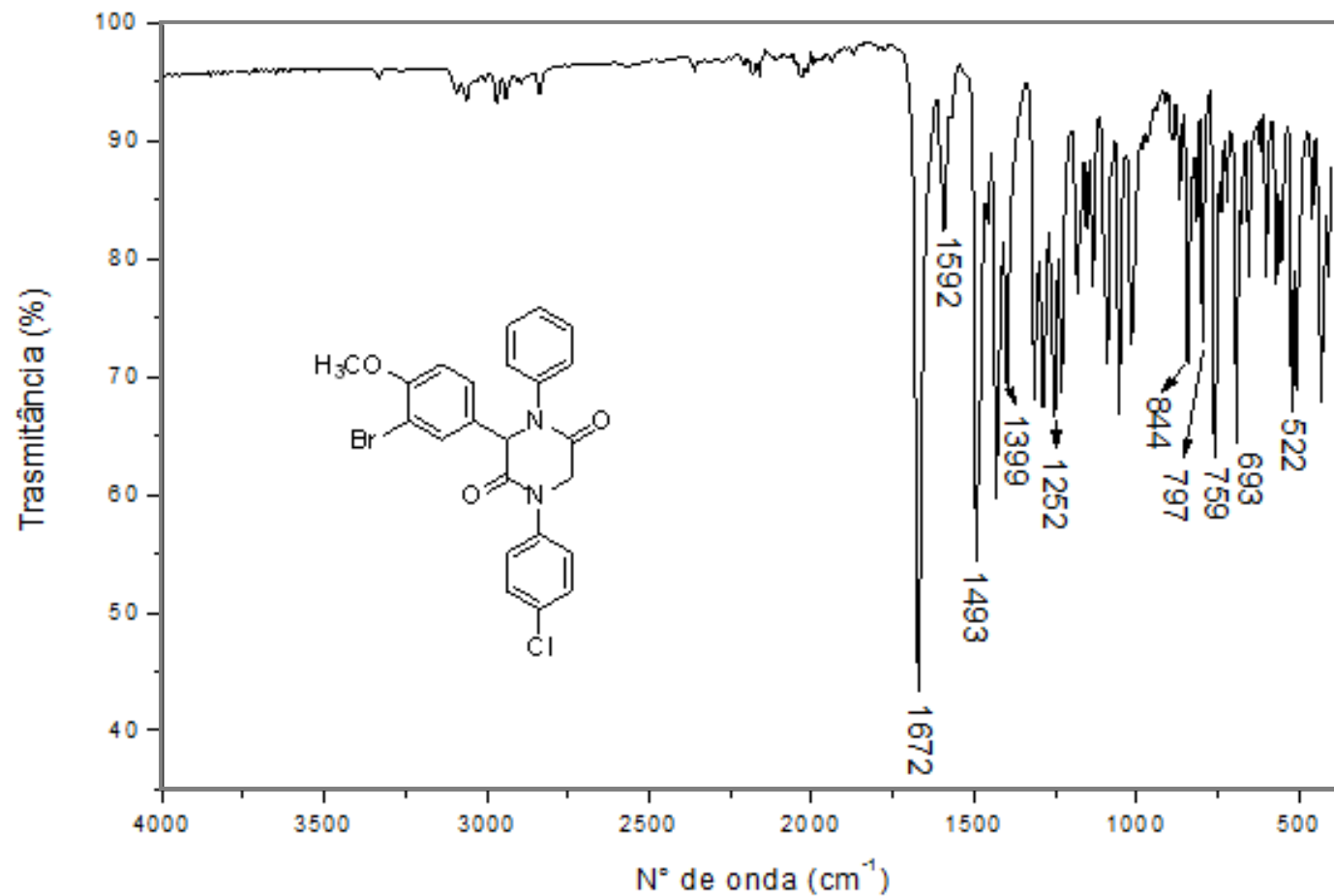


Figura 85: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (13).

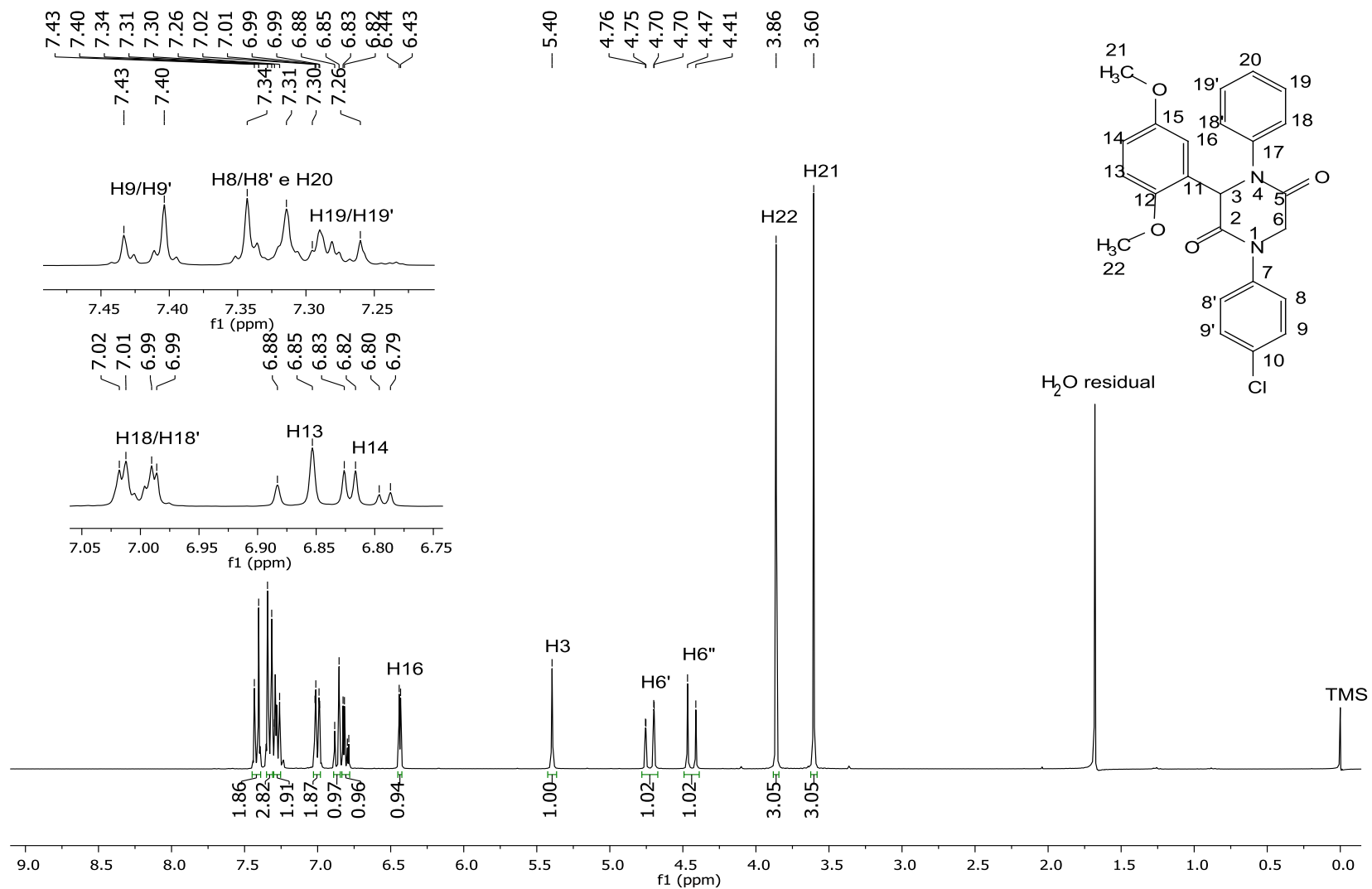


Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2,5-dicetopiperazina (14).

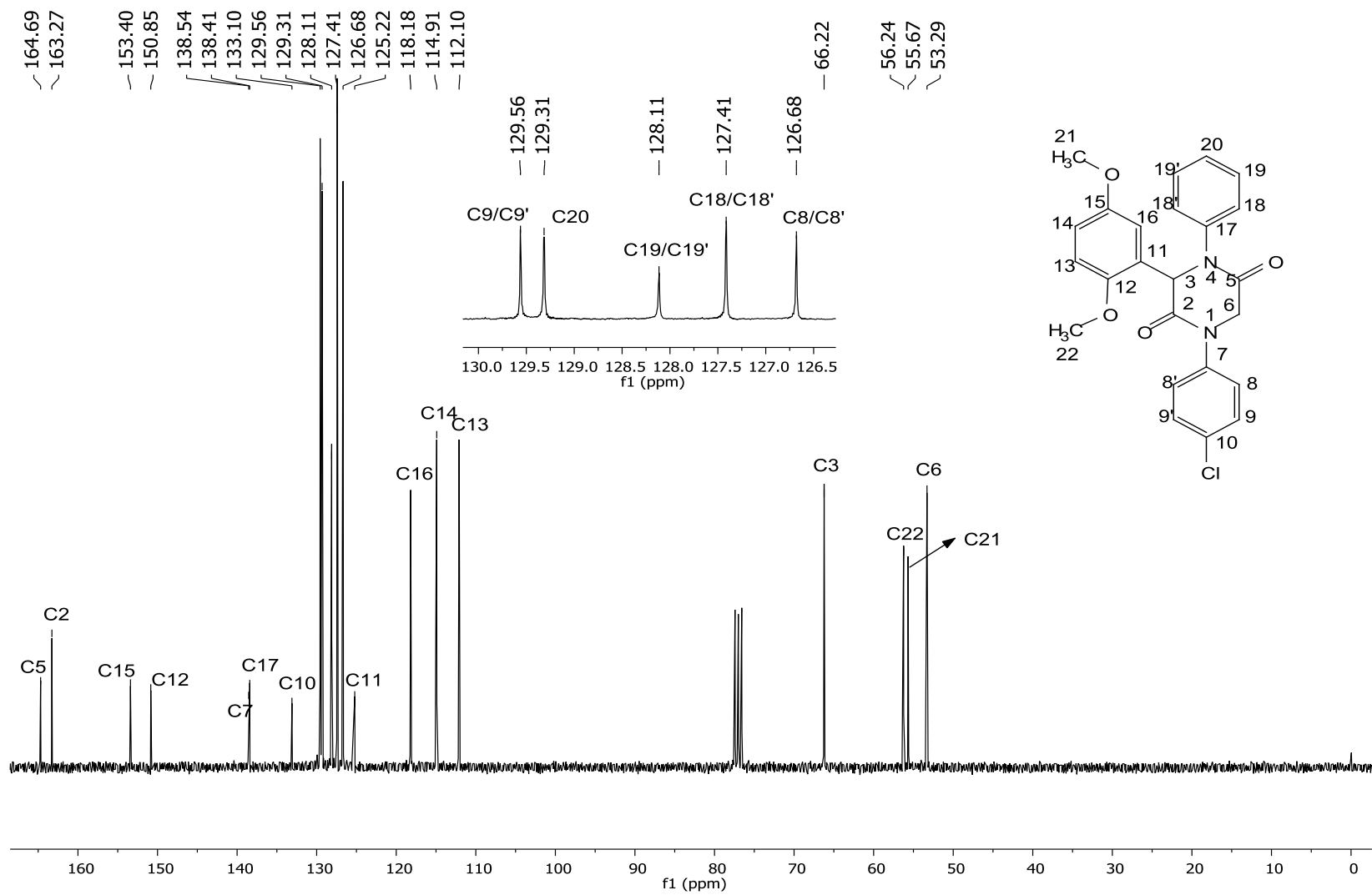


Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (14).

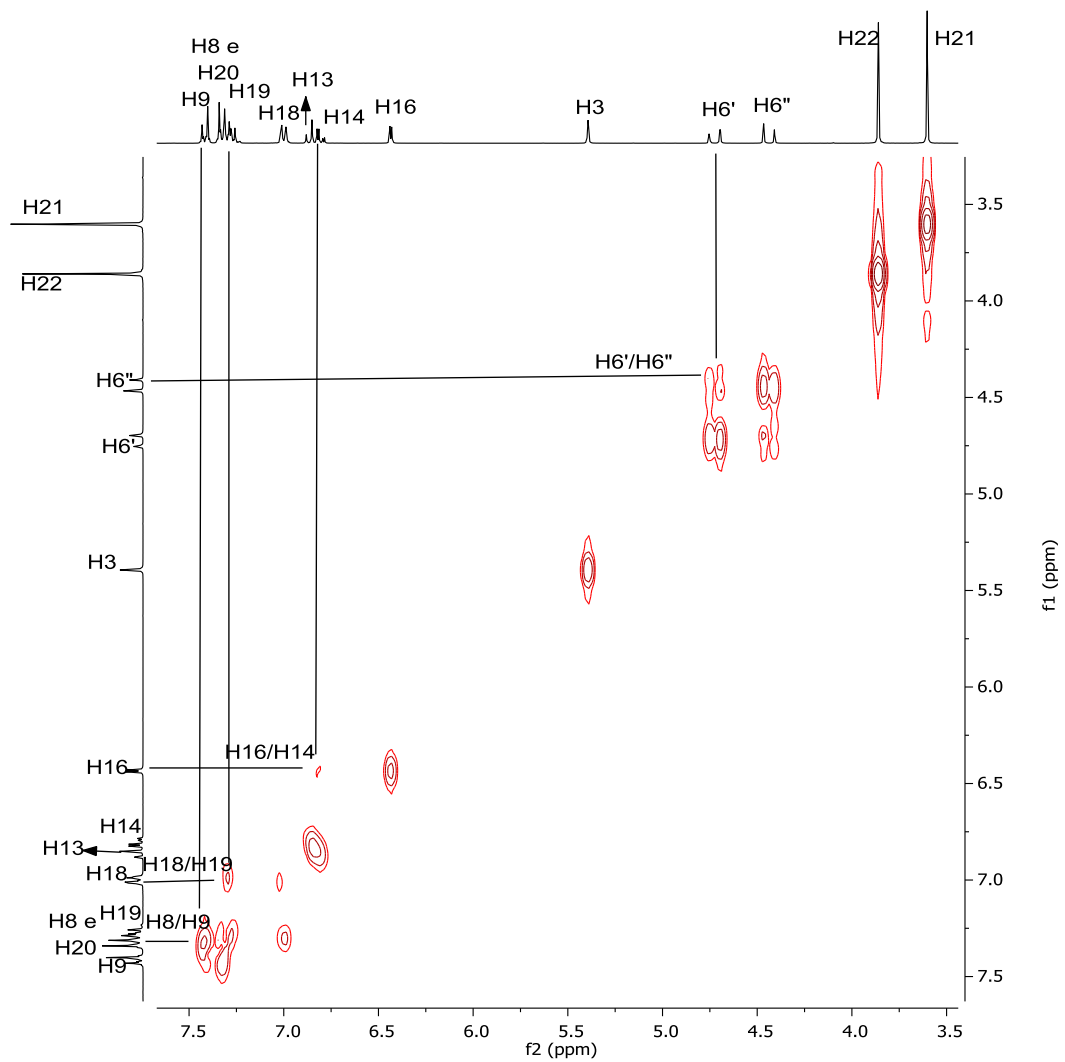


Figura 88: Mapa de contorno COSY da 2,5-diketopiperazina (14).

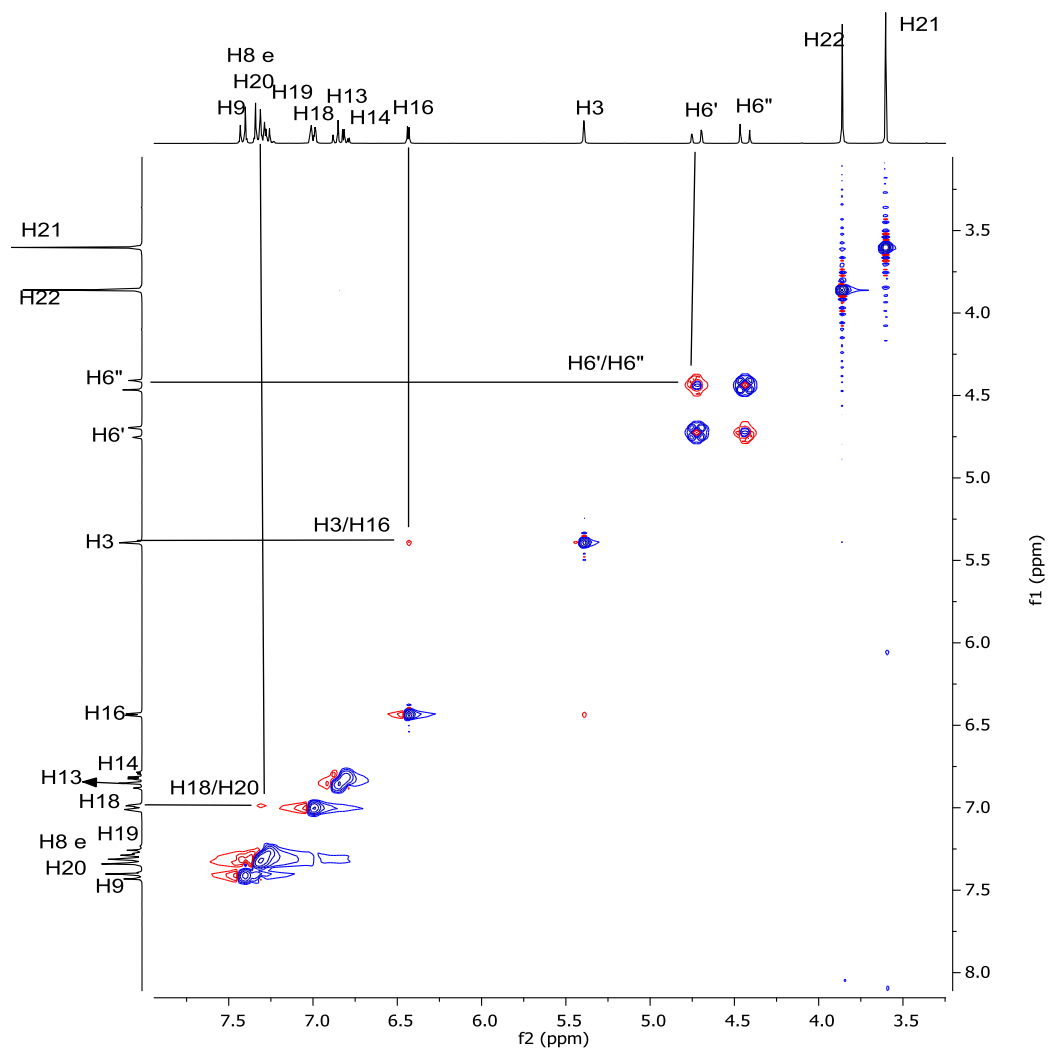


Figura 89: Mapa de contorno NOESY da 2,5-diketopiperazina (14).

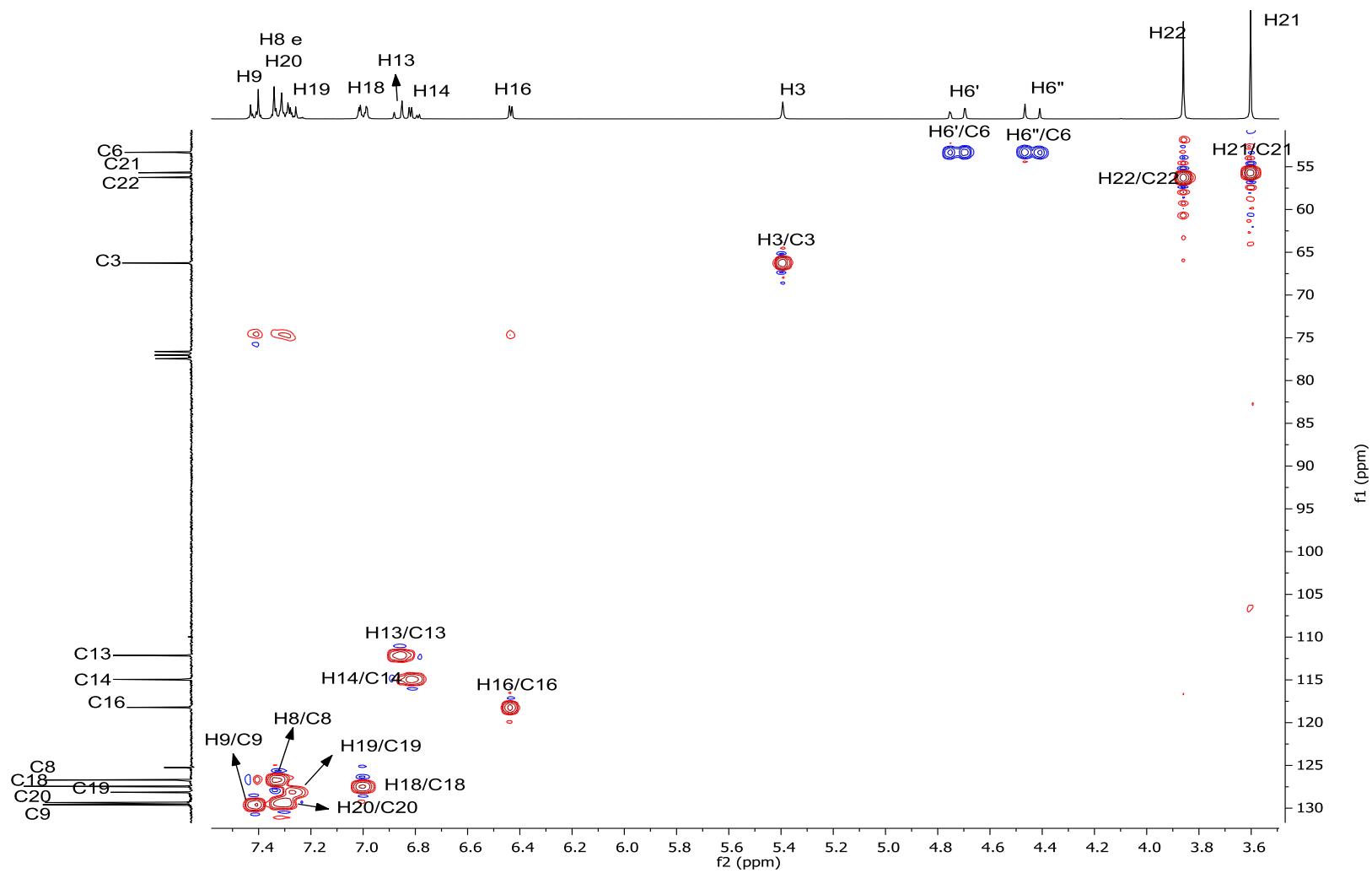


Figura 90: Mapa de contorno HSQC da 2,5-diketopiperazina (14).

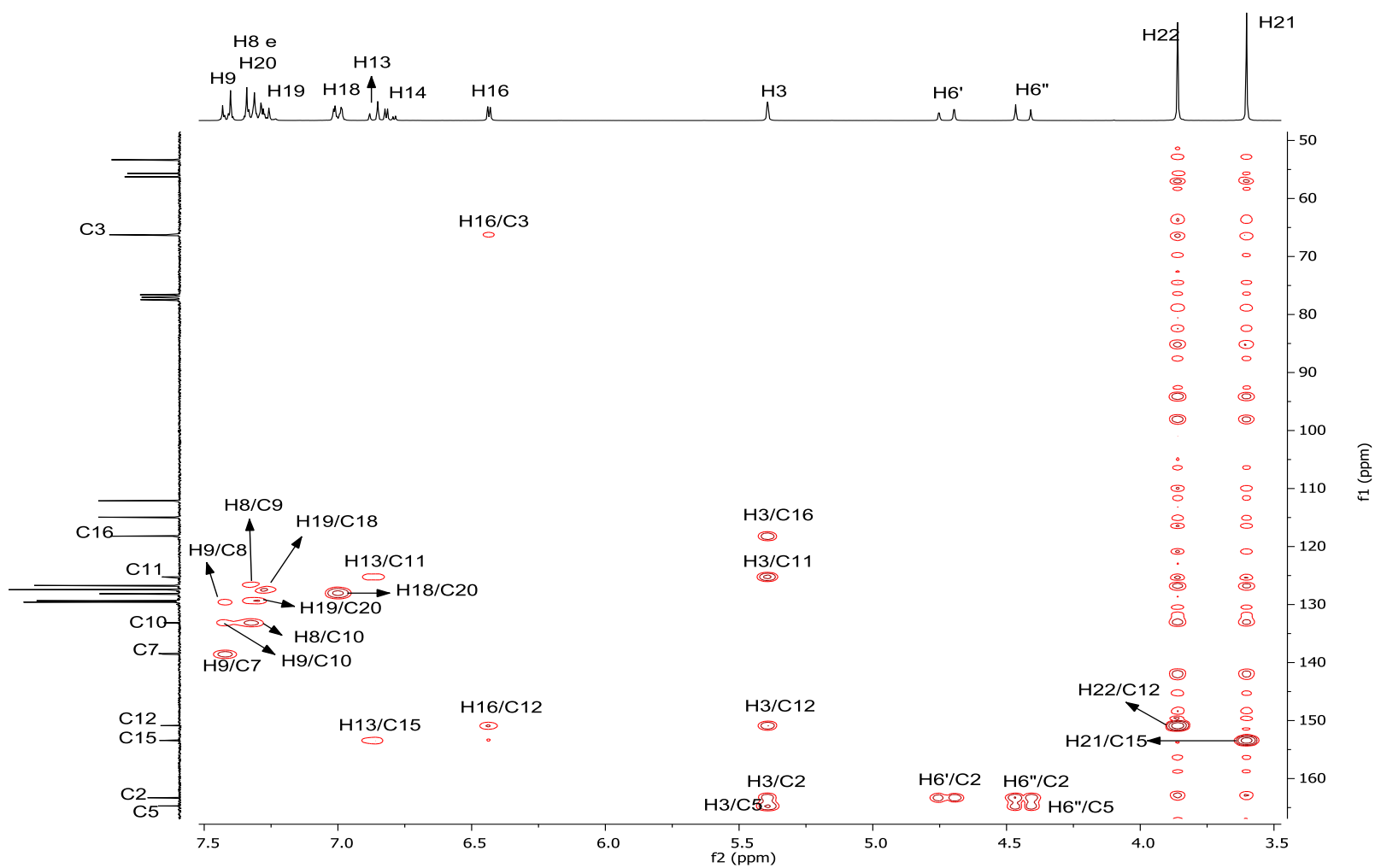


Figura 91: Mapa de contorno HMBC da 2,5-diketopiperazina (14).

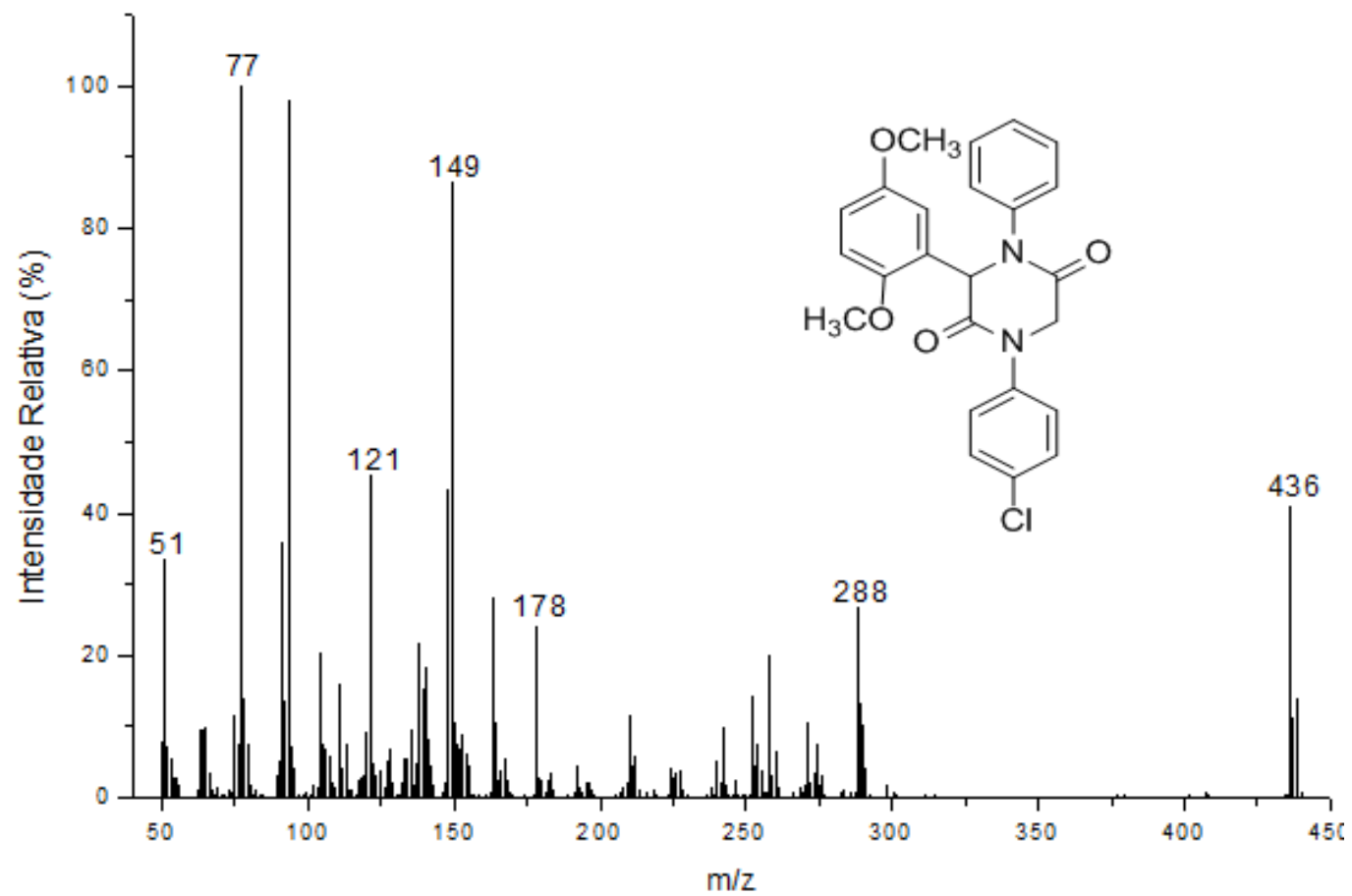


Figura 92: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (14).

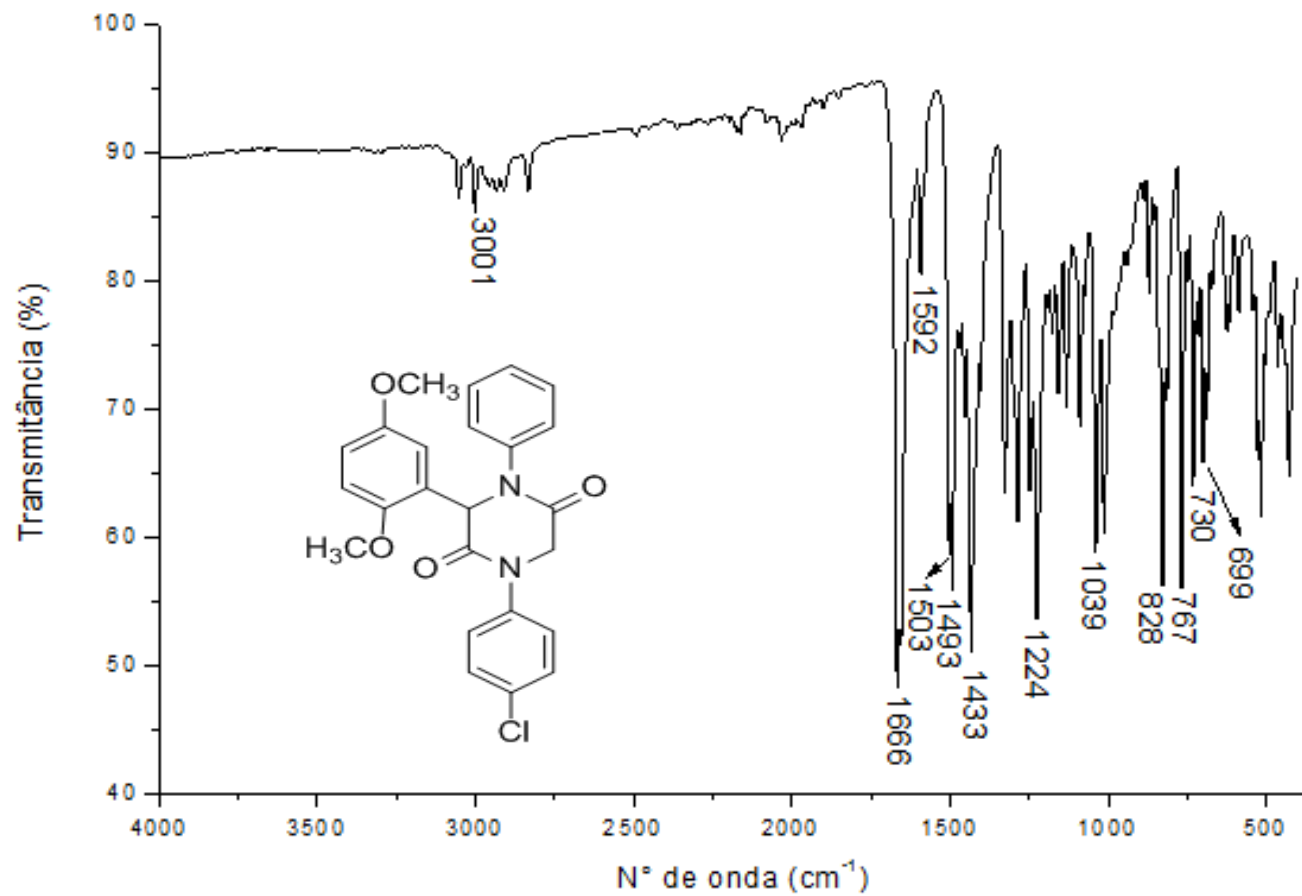


Figura 93: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-diketopiperazina (14).

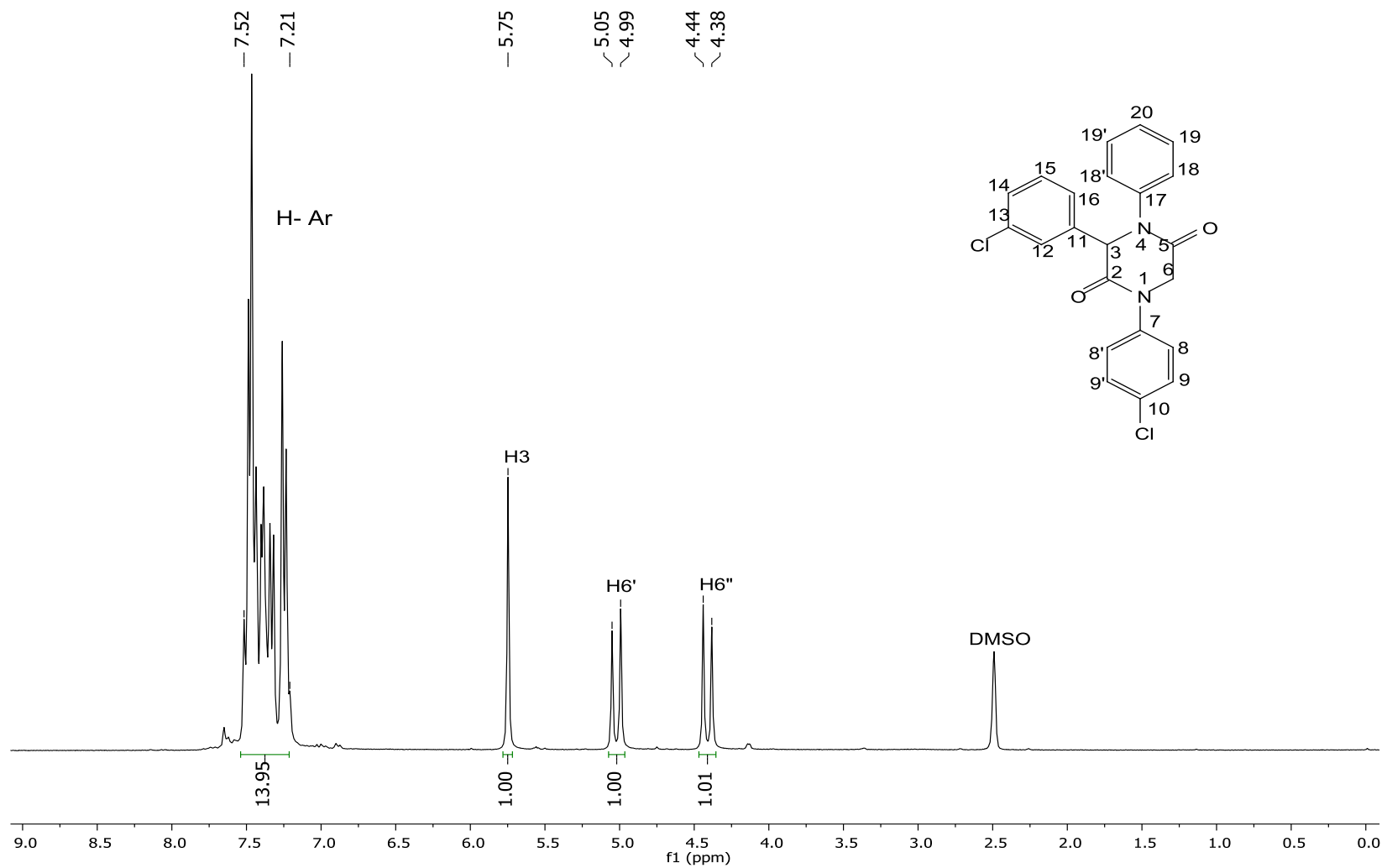


Figura 94: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) da 2,5-diketopiperazina (15).

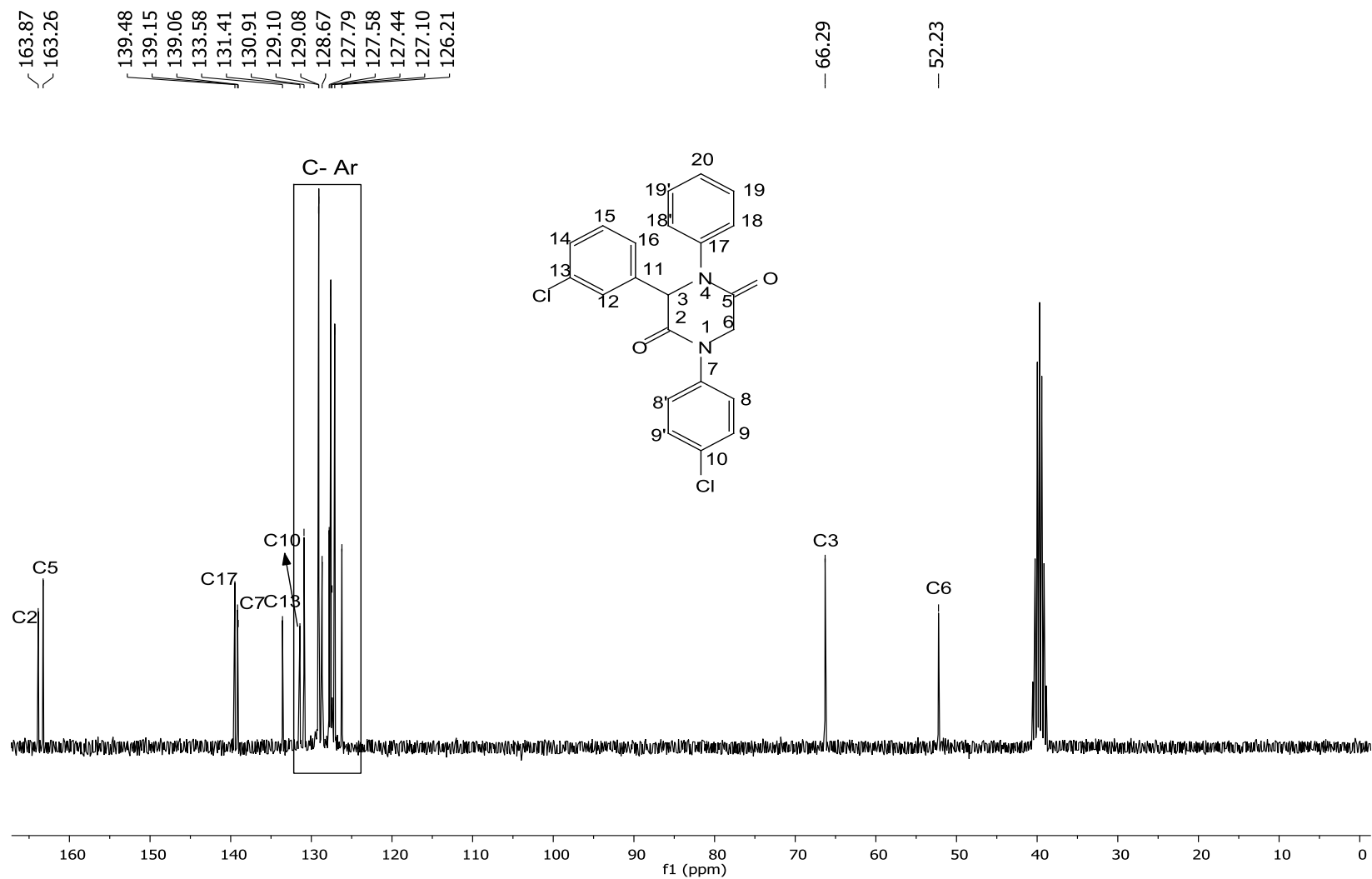


Figura 95: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-D_6) da 2,5-dicetopiperazina (15).

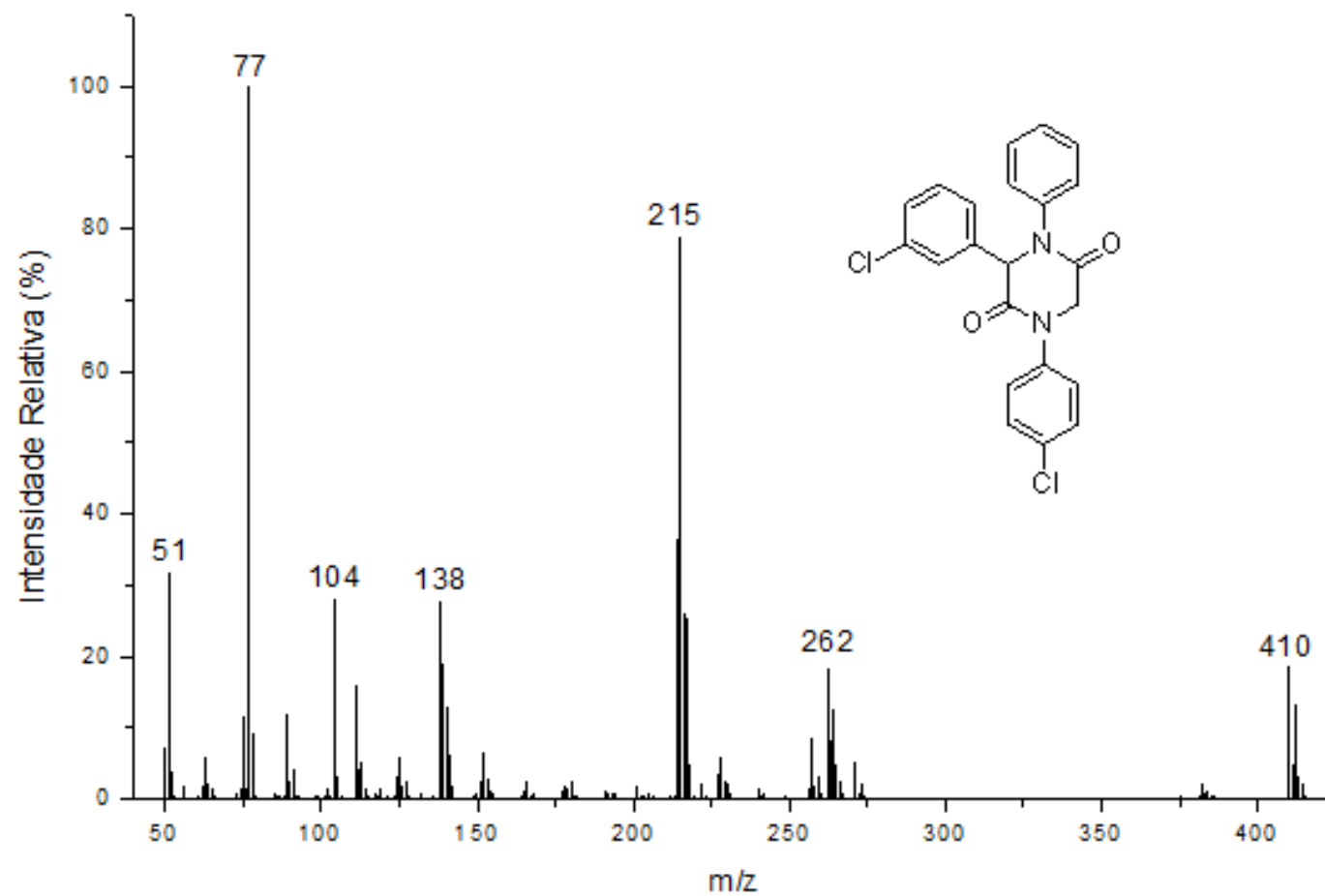


Figura 96: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (15).

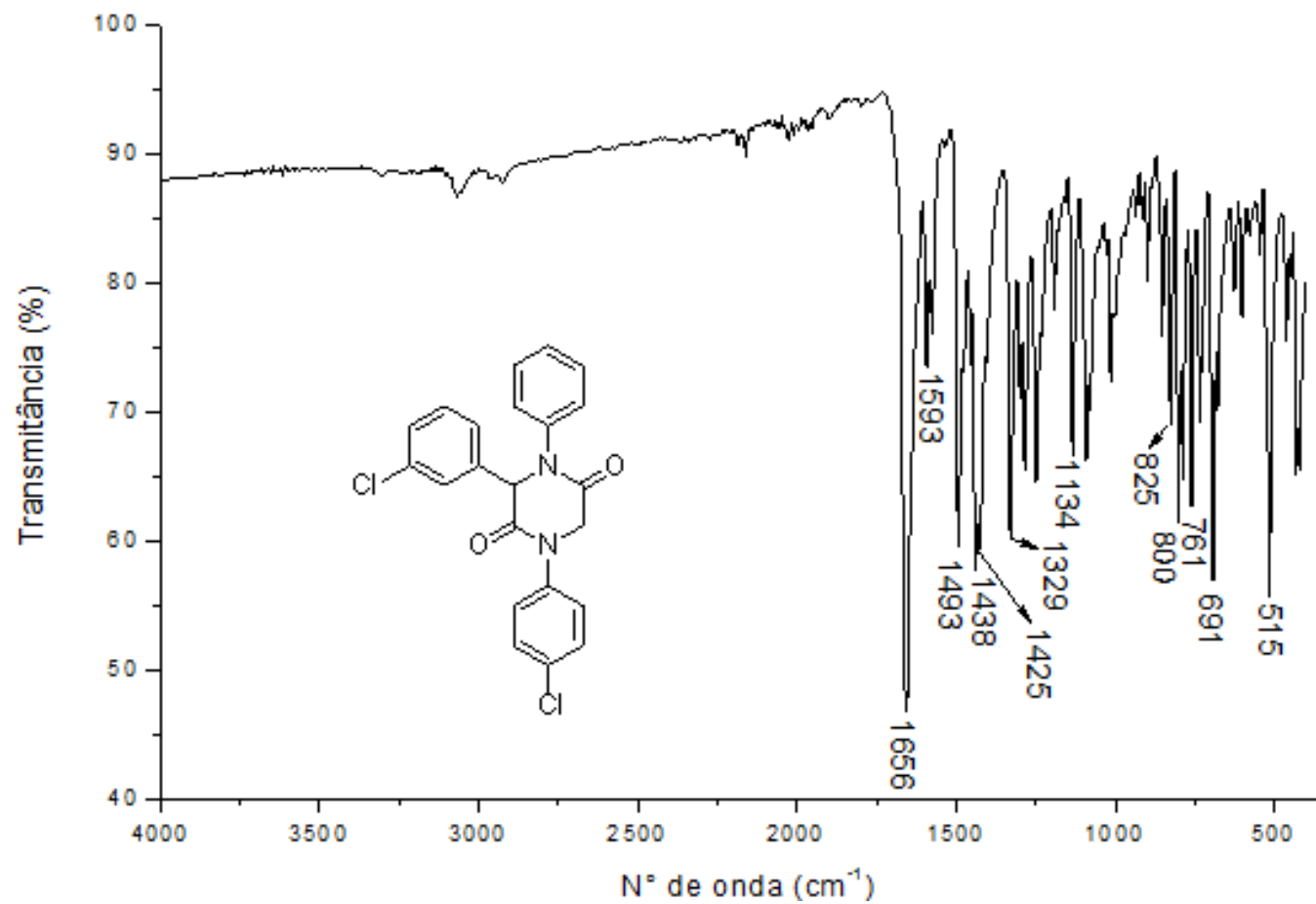


Figura 97: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (15).

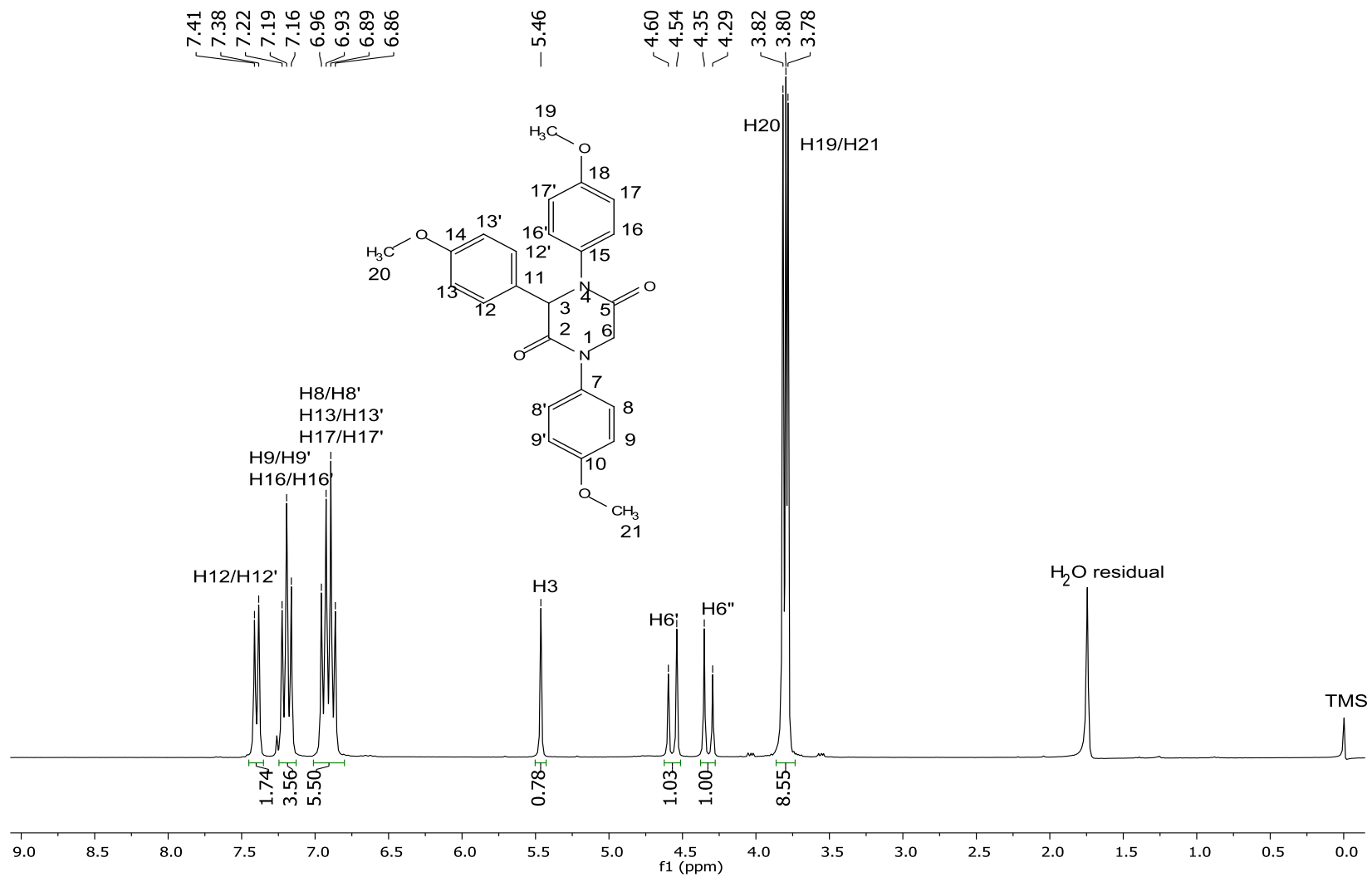


Figura 98: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (17).

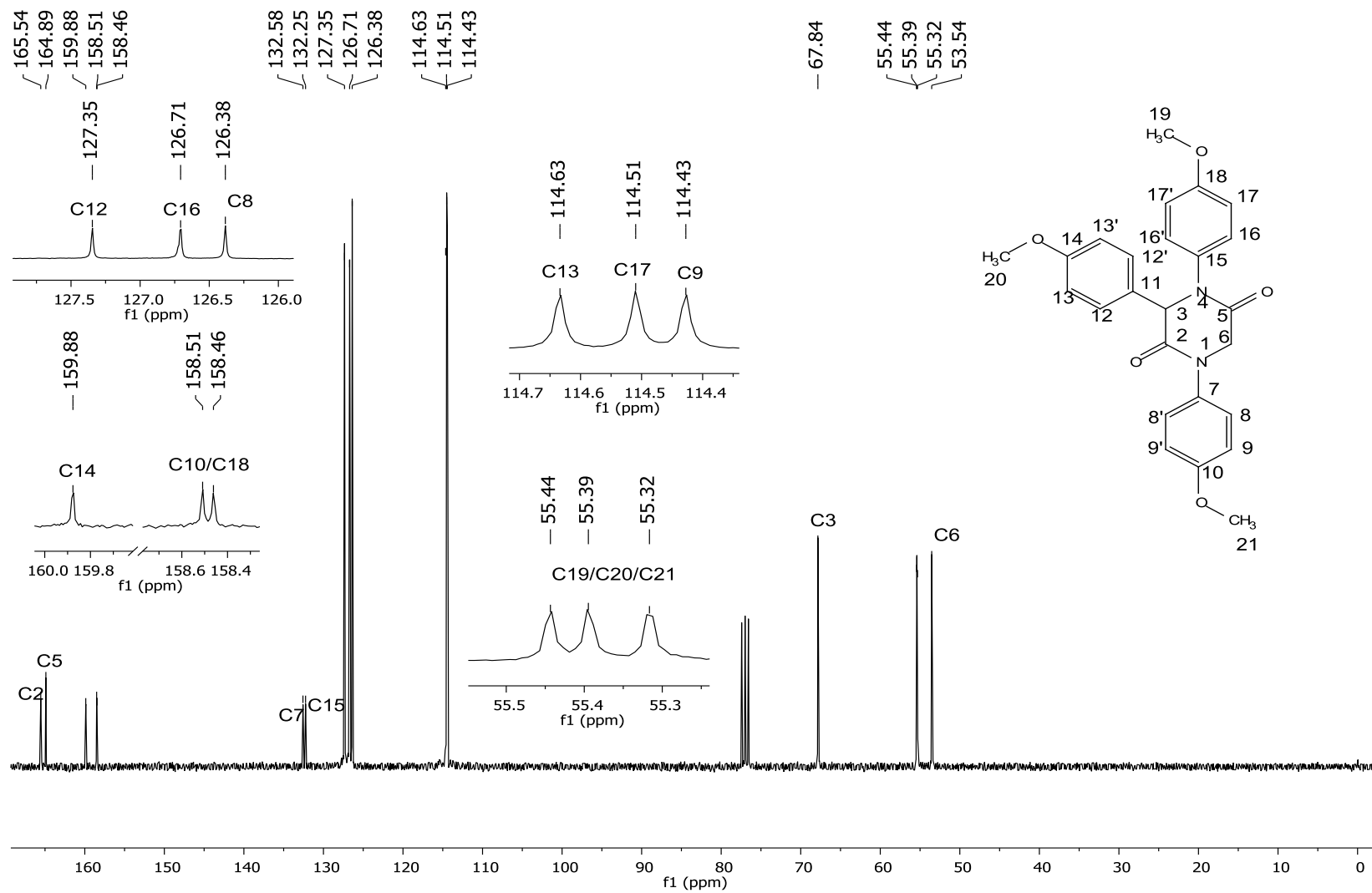


Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (17).

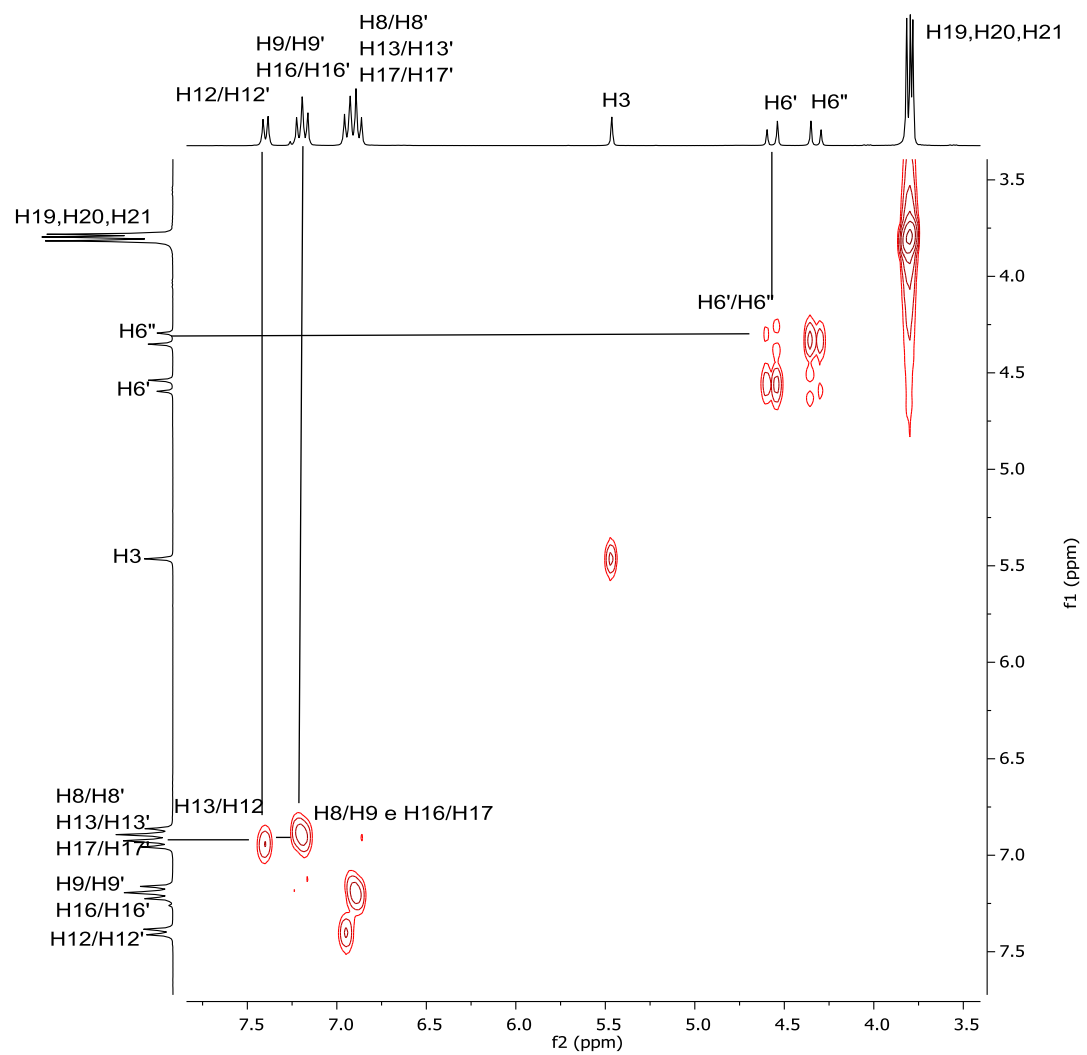


Figura 100: Mapa de contorno COSY da 2,5-diketopiperazina (17).

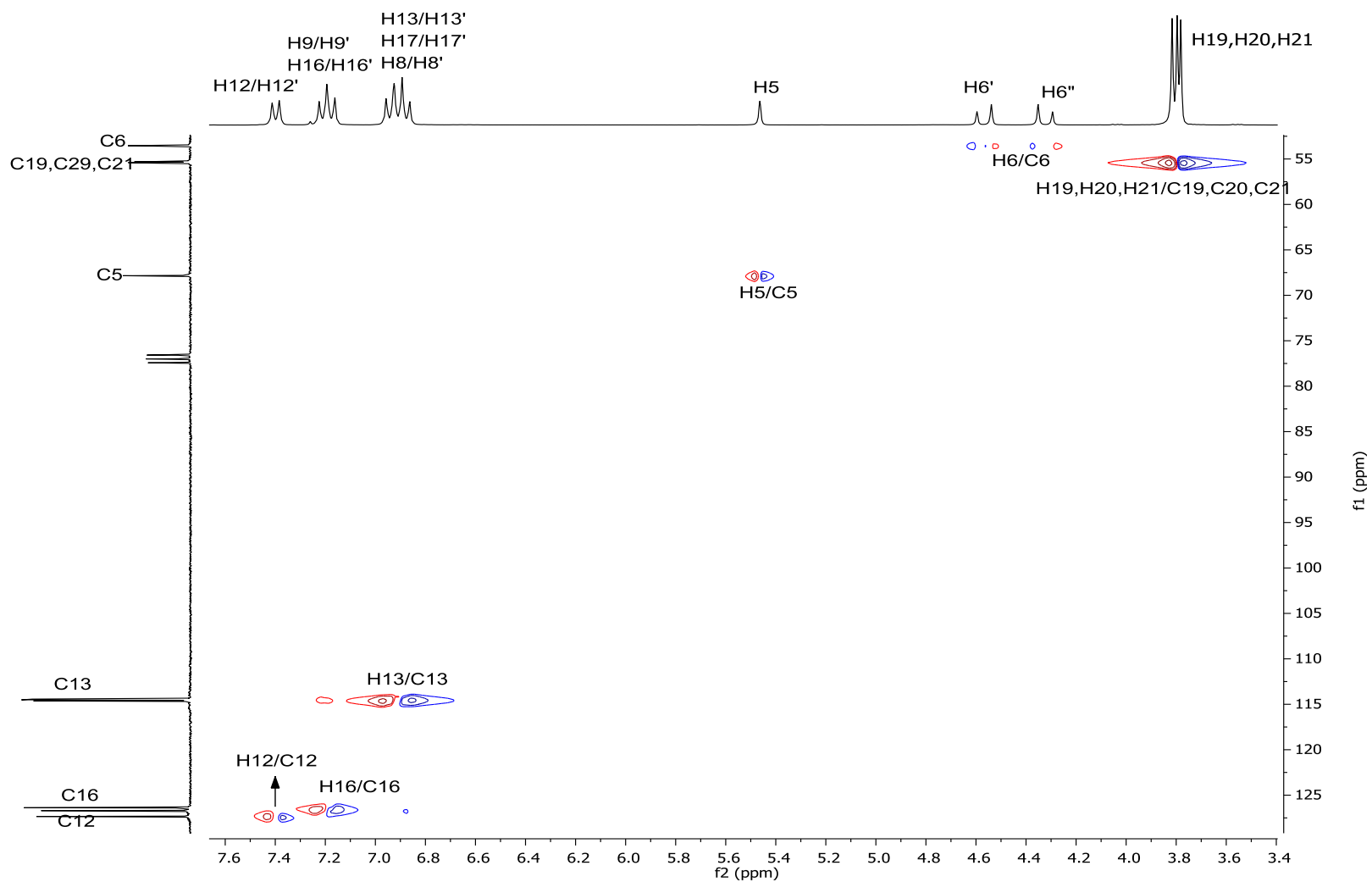


Figura 101: Mapa de contorno HSQC da 2,5-diketopiperazina (17).

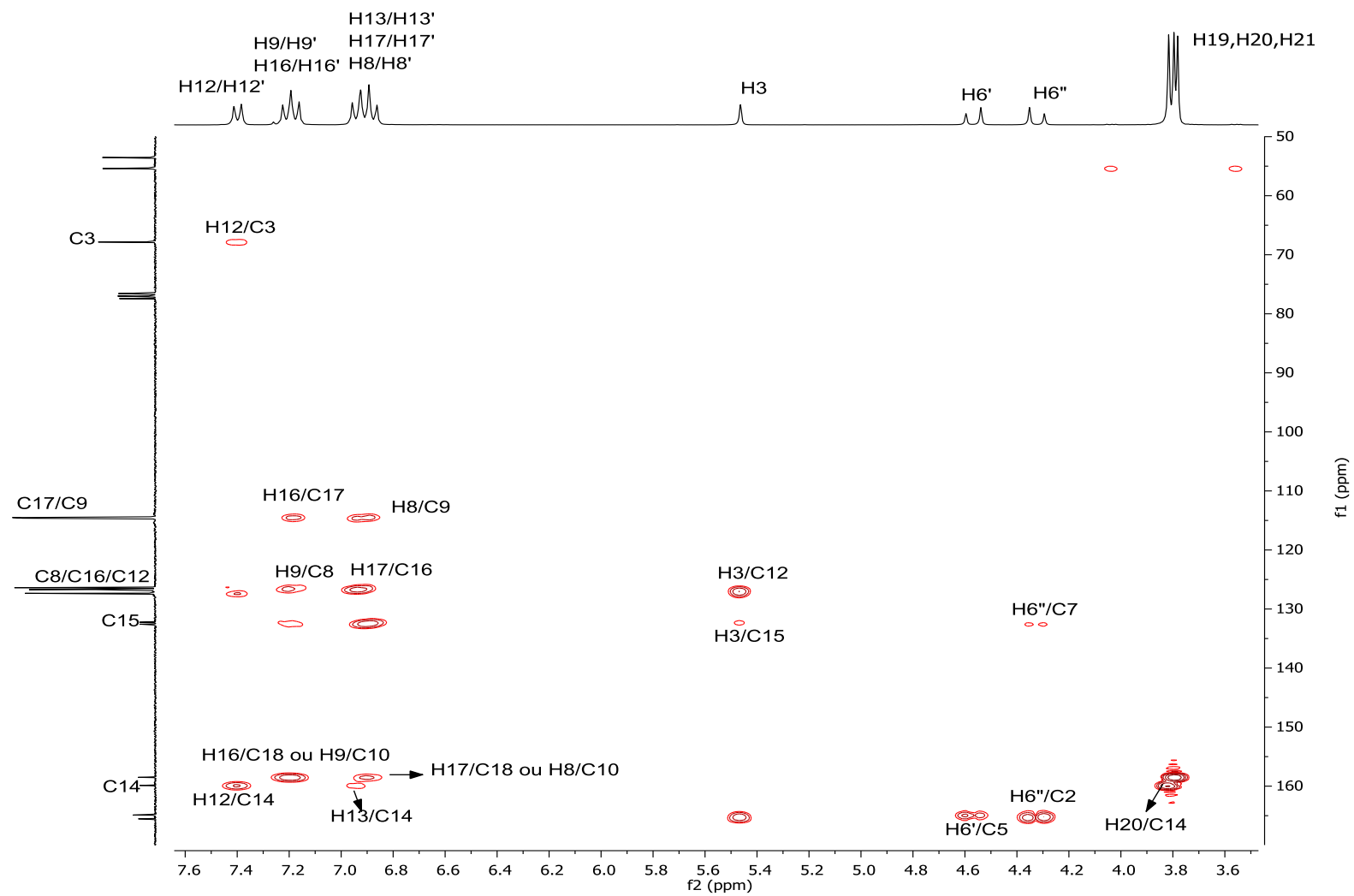


Figura 102: Mapa de contorno HMBC da 2,5-diketopiperazina (17).

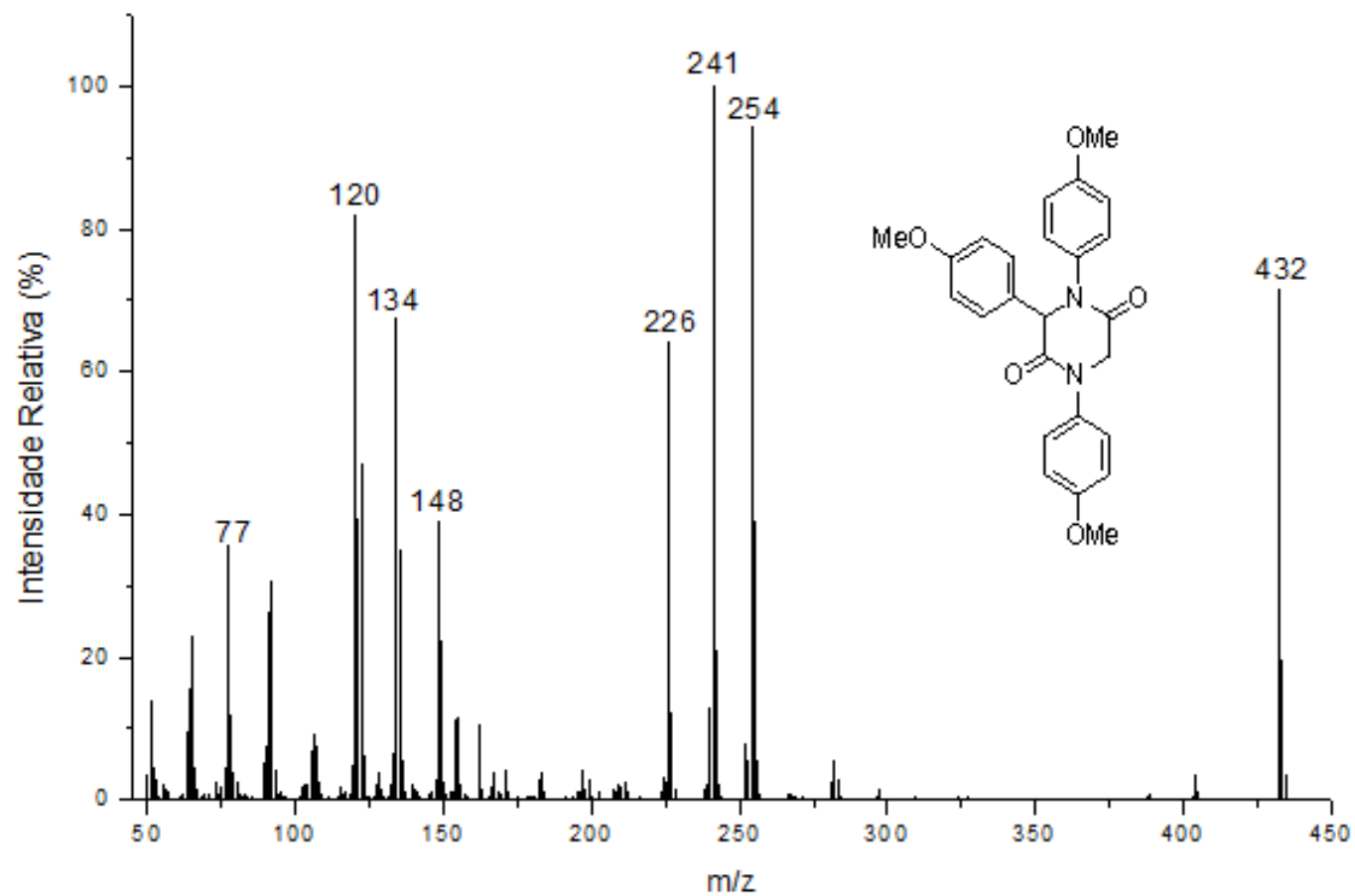


Figura 103: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (17).

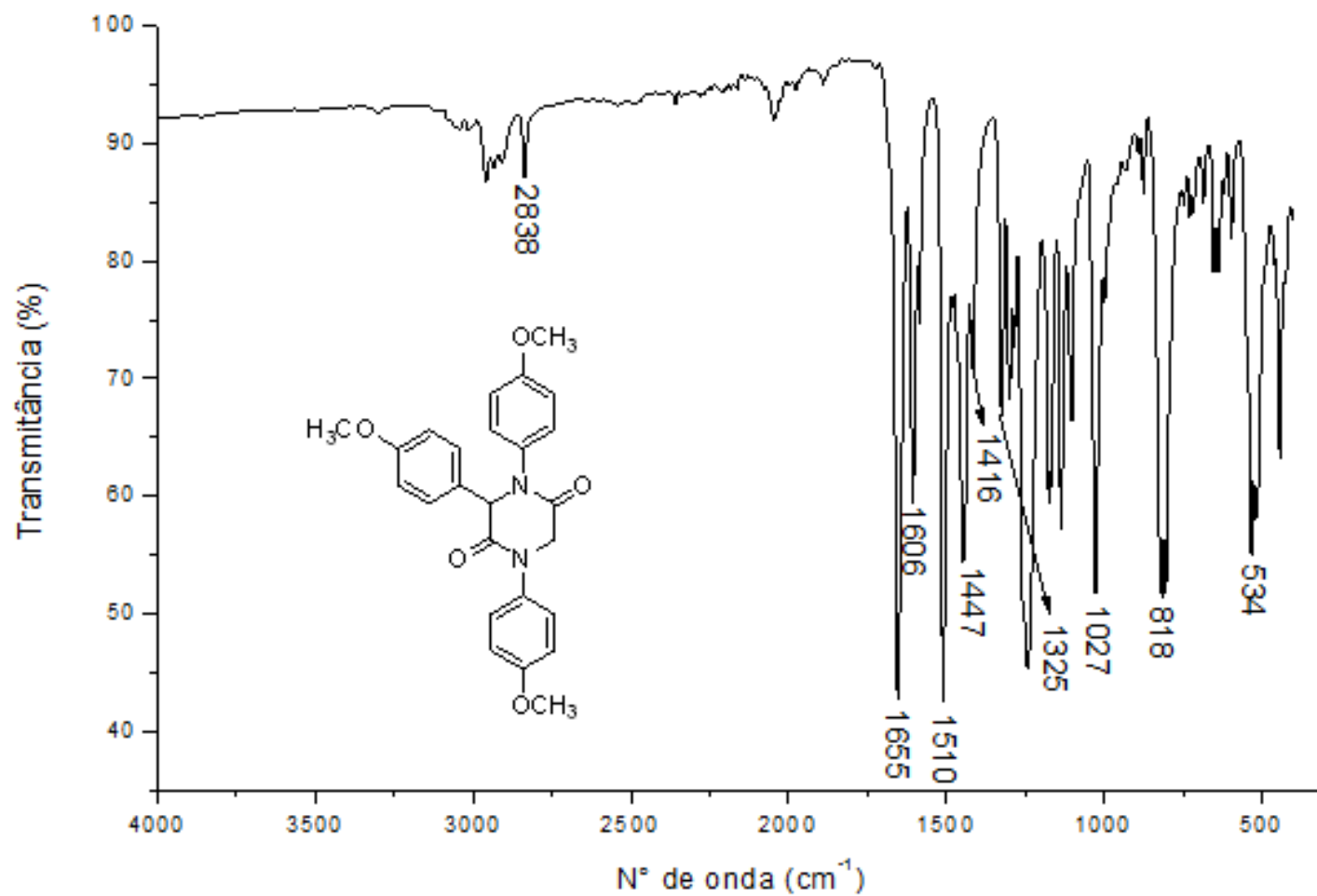


Figura 104: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (17).

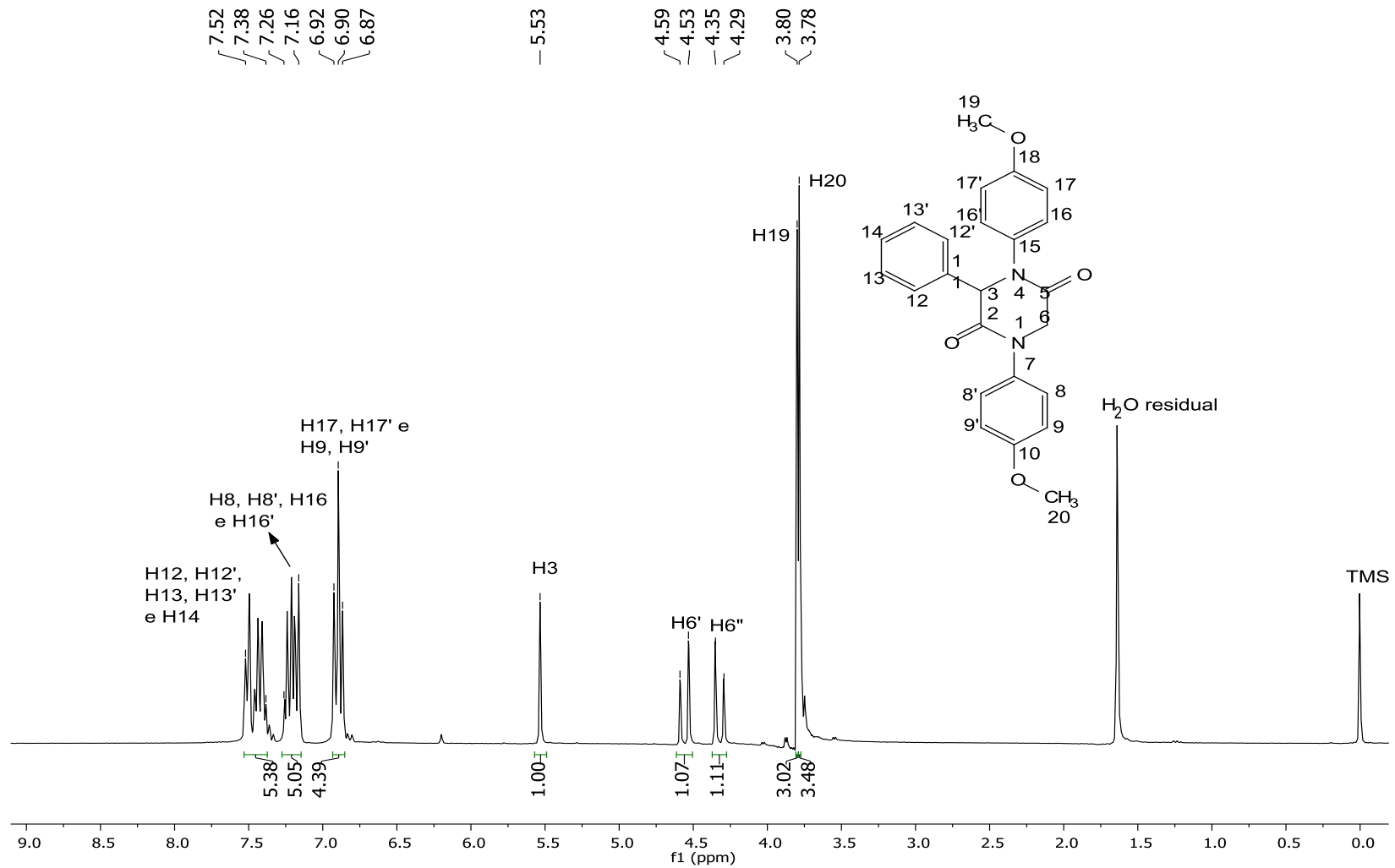


Figura 105: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da 2,5-diketopiperazina (18).

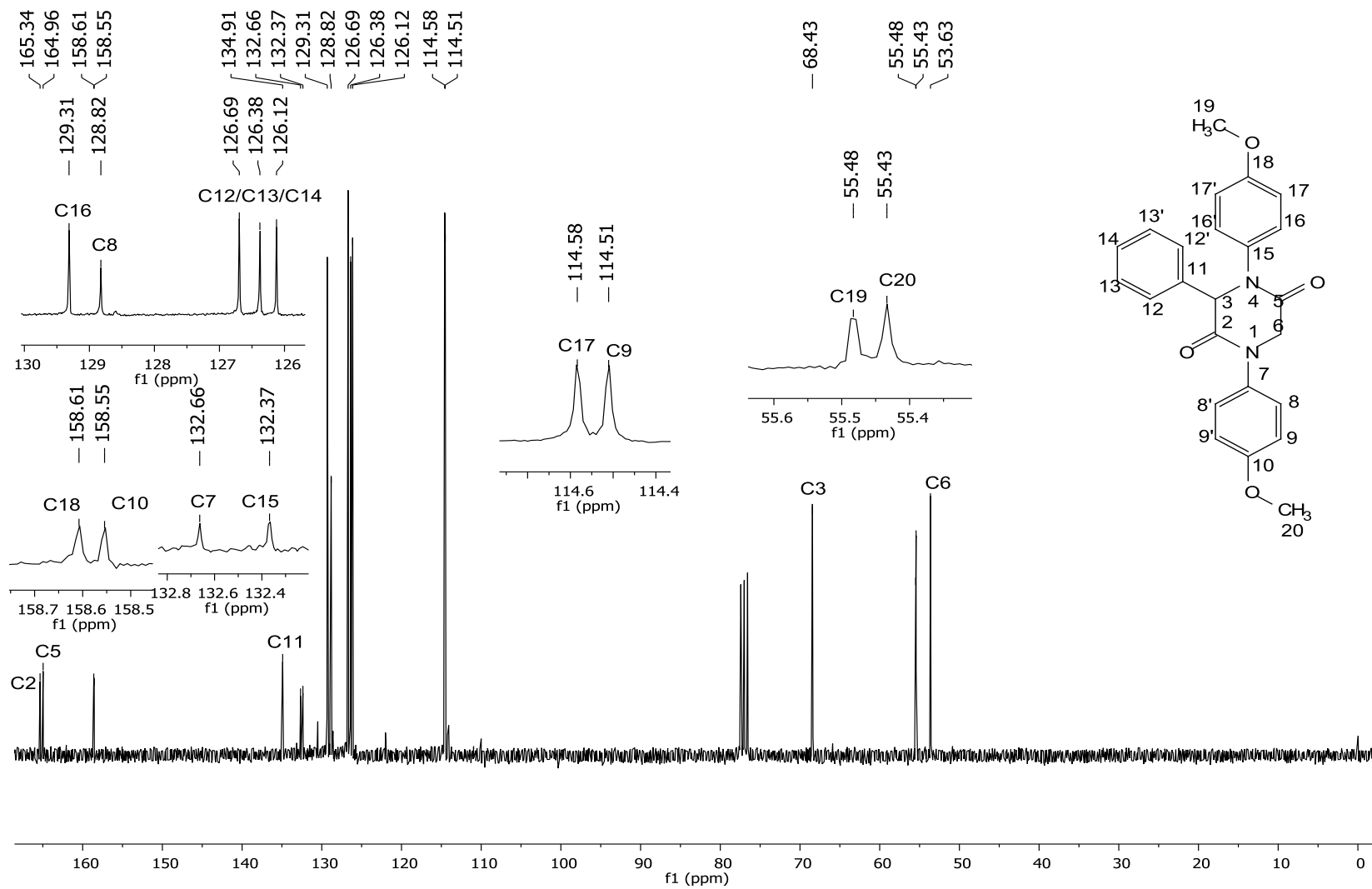


Figura 106: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2,5-diketopiperazina (18).

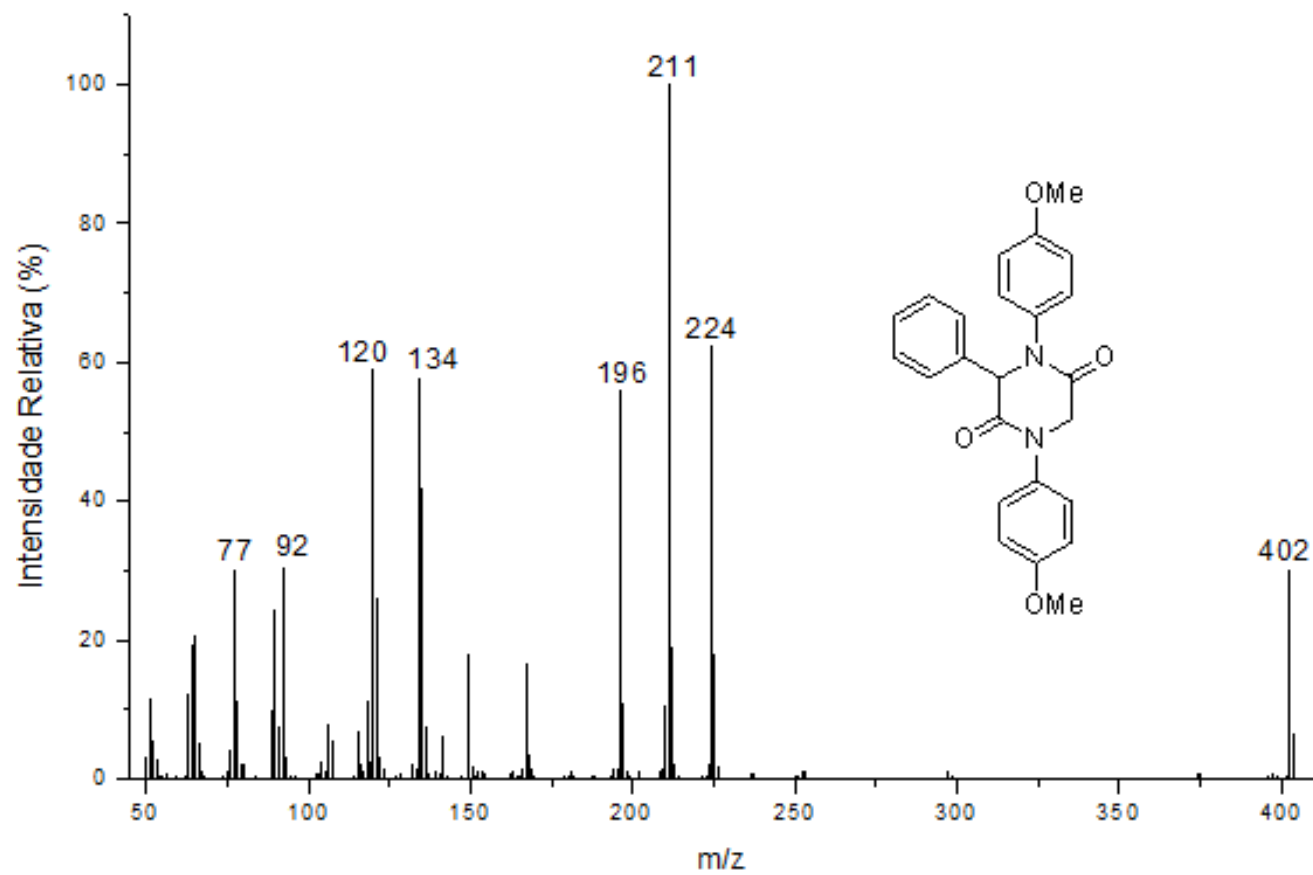


Figura 107: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-diketopiperazina (18).

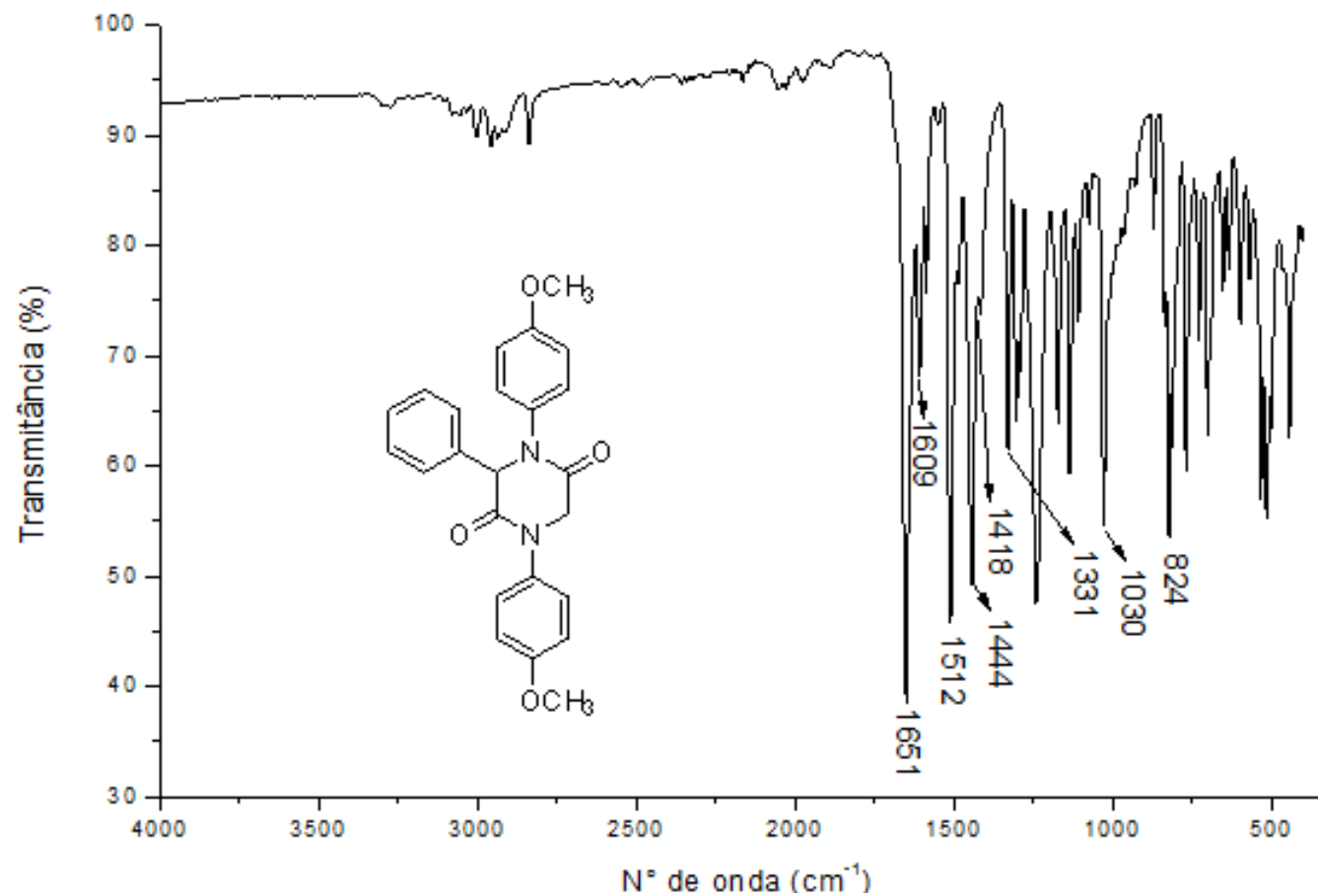


Figura 108: Espectro no infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (18).

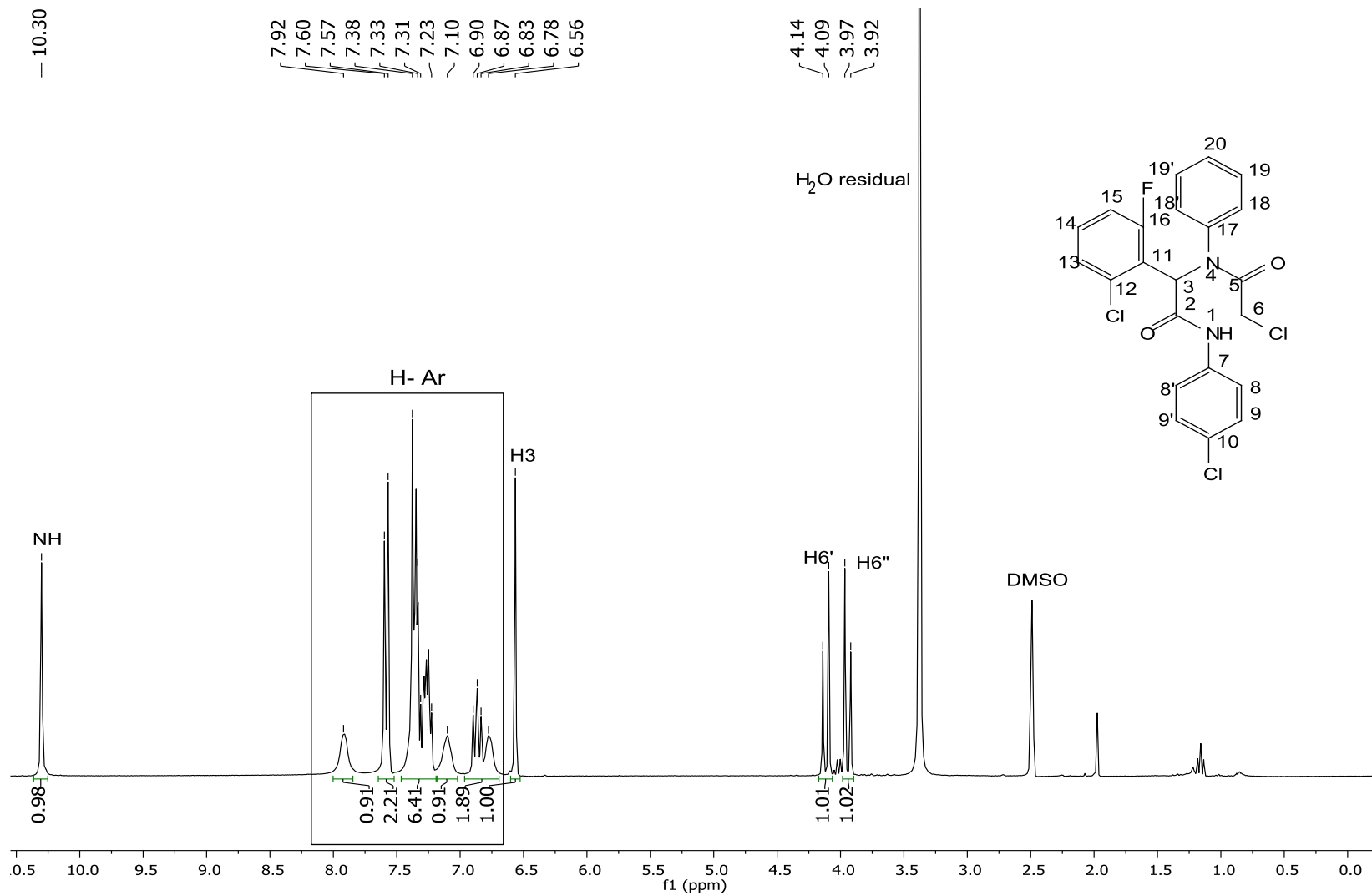


Figura 109: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto (20).

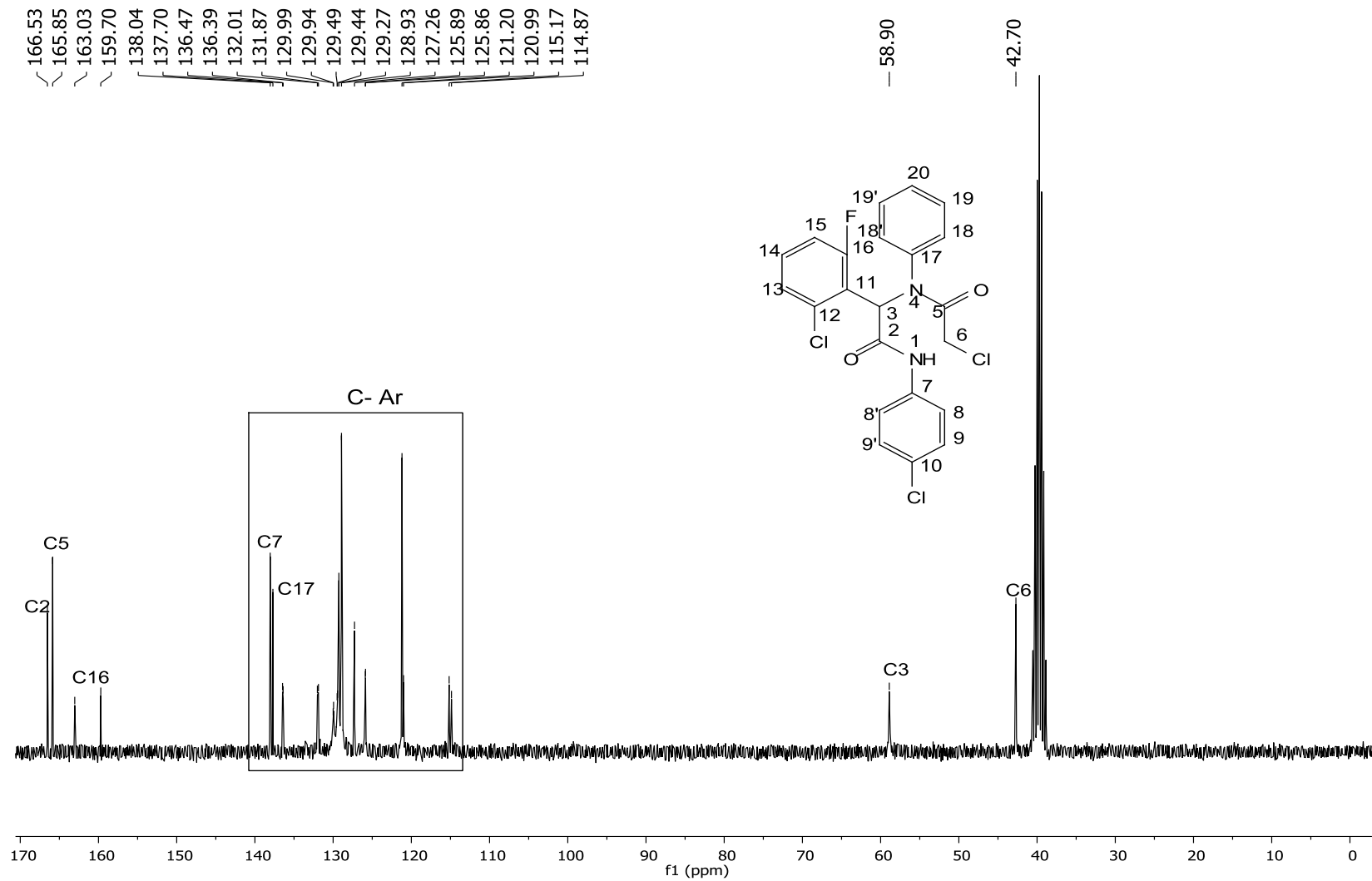


Figura 110: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- D_6) do composto (20).

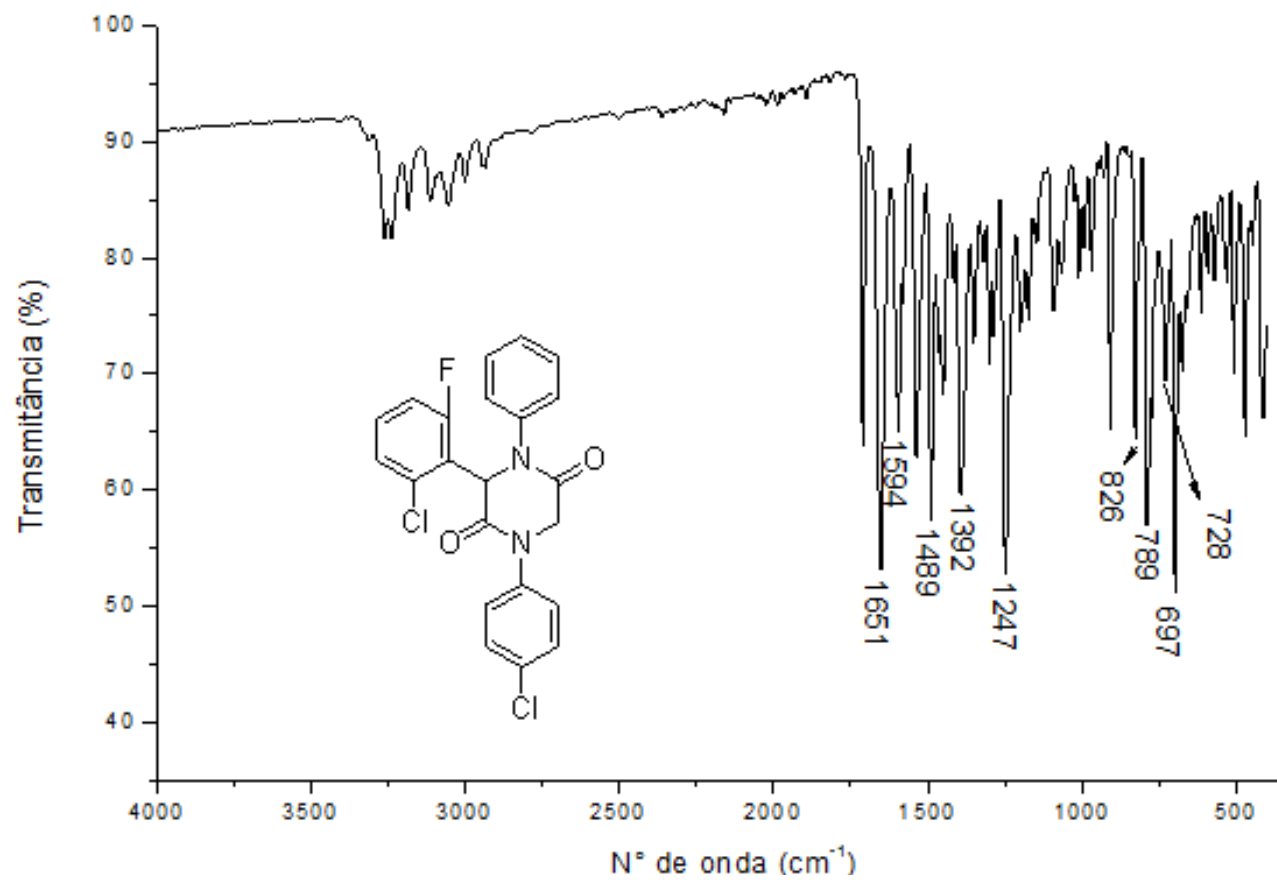


Figura 112: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) do composto (20).

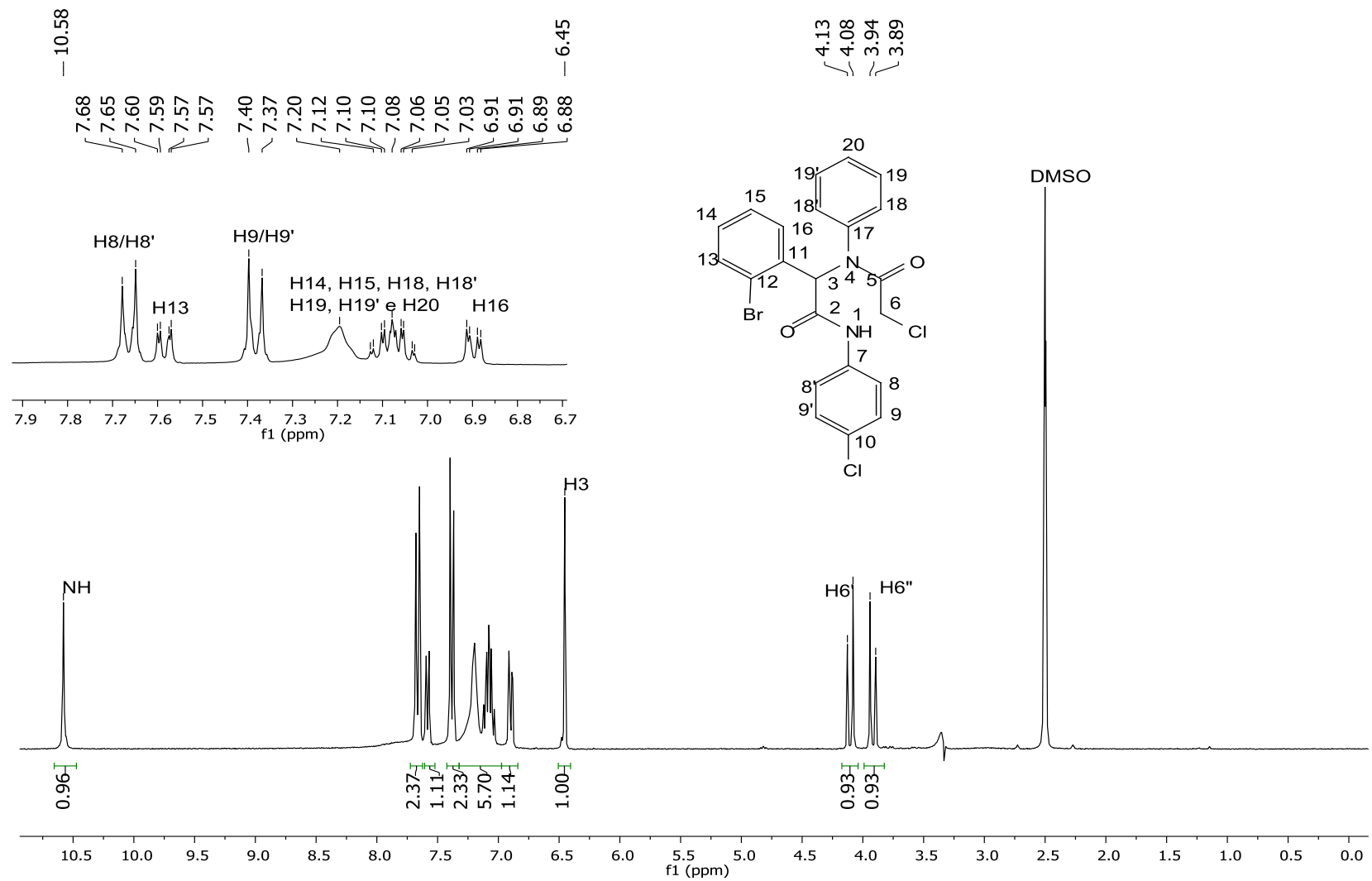


Figura 113: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) do composto (21).

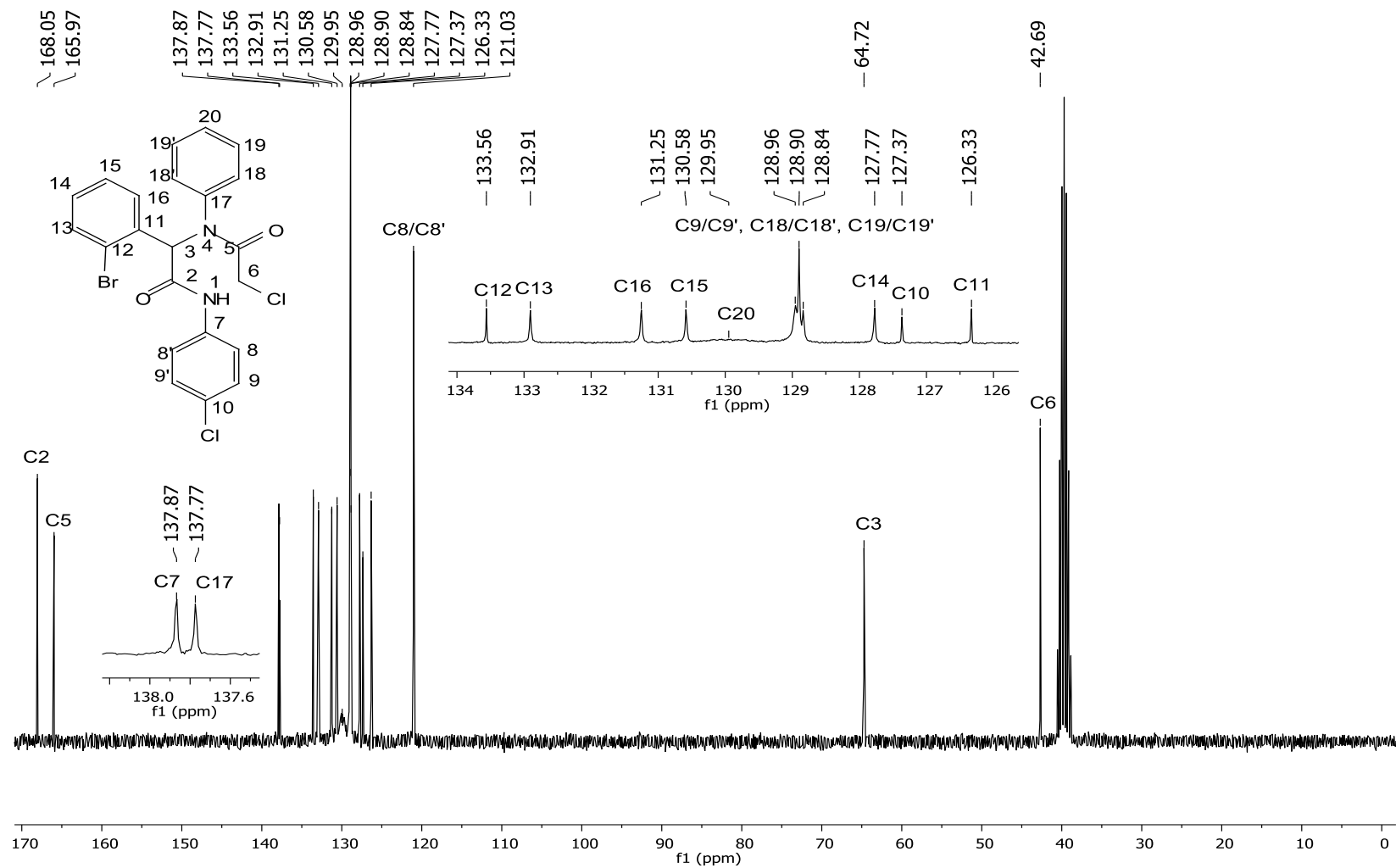


Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-D_6) do composto (21).

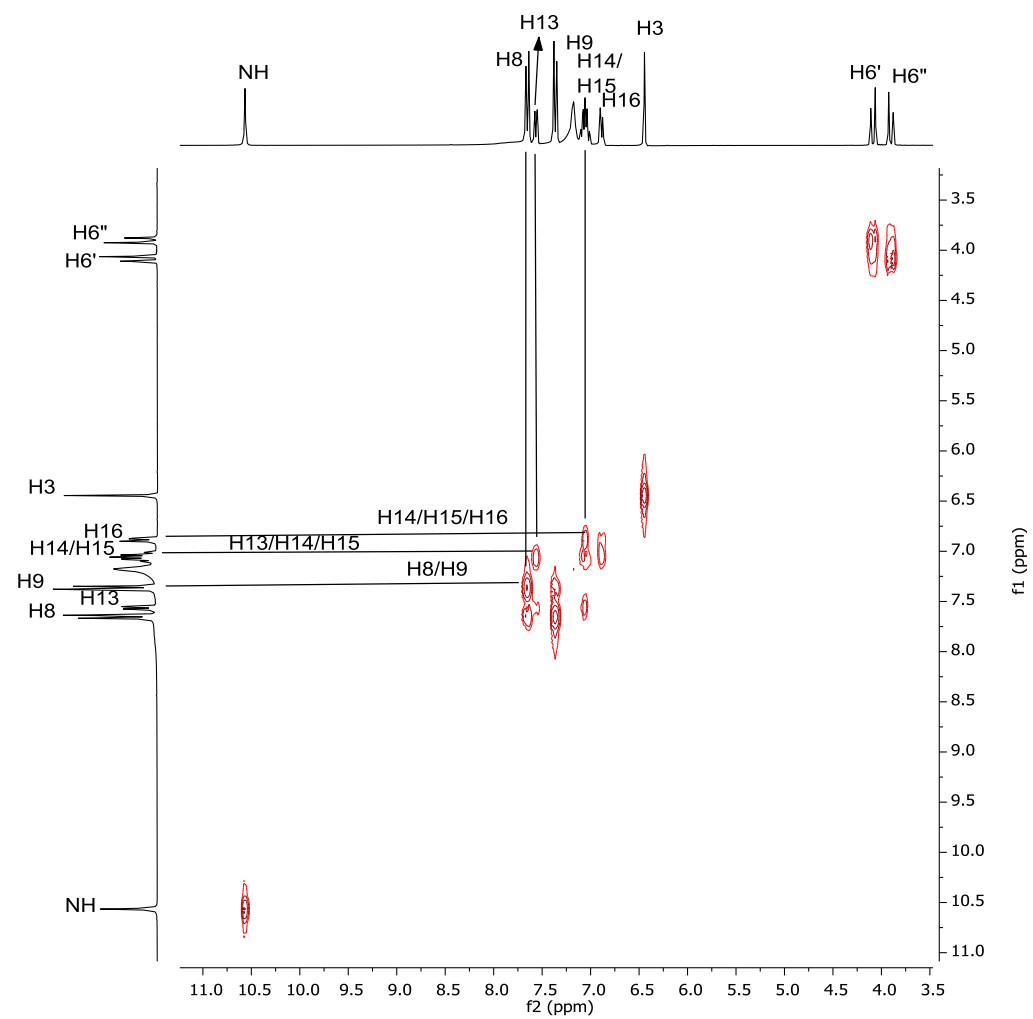


Figura 115: Mapa de contorno COSY para o composto (21).

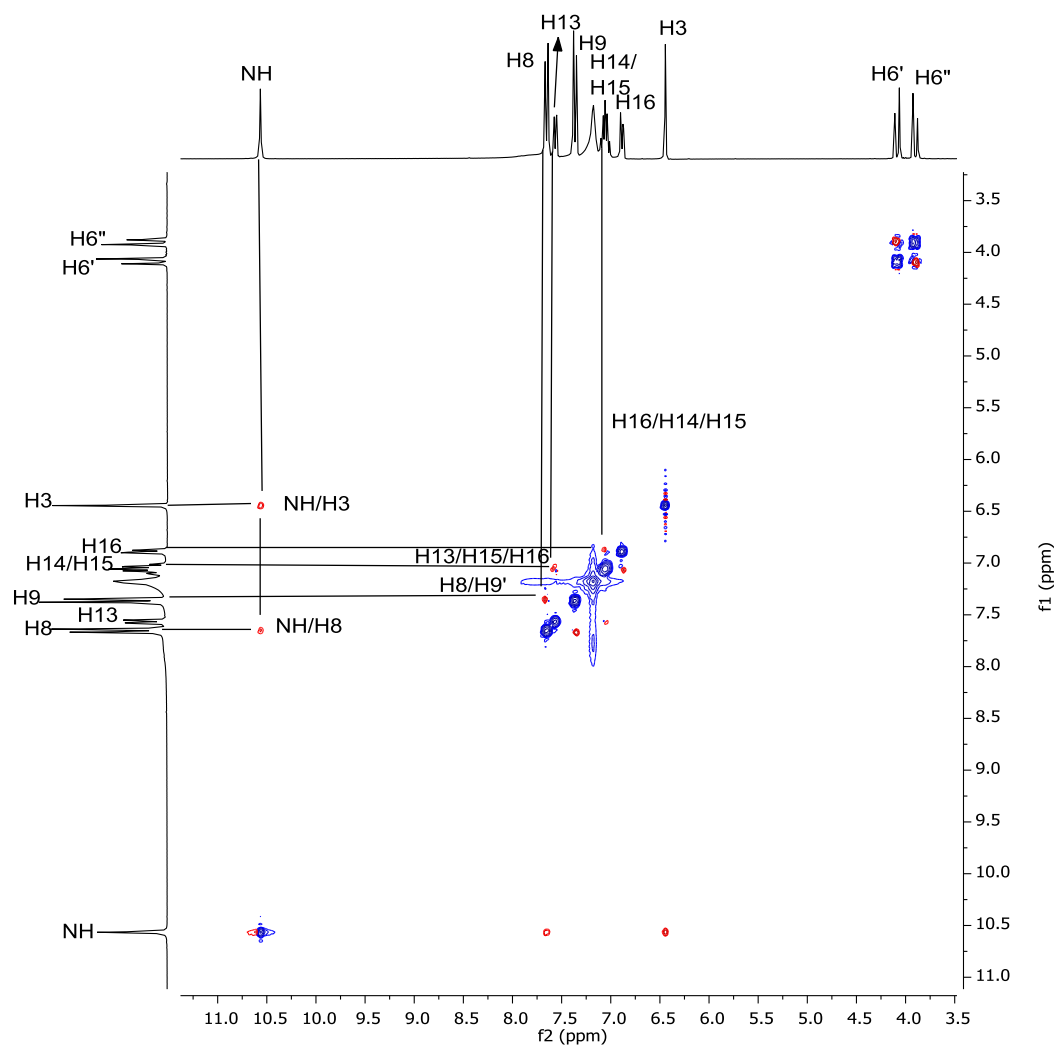


Figura 116: Mapa de contorno NOESY para o composto (21).

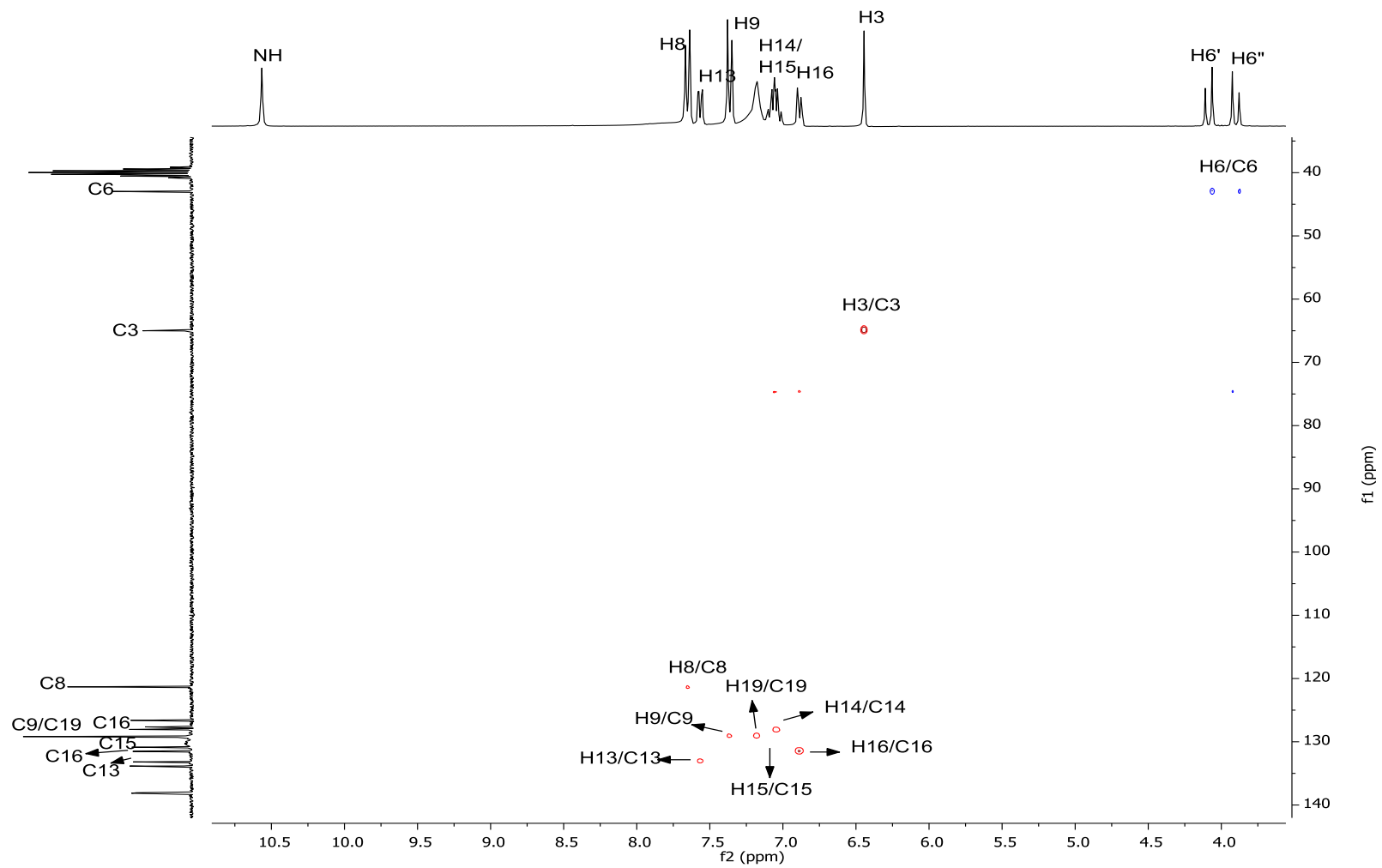


Figura 117: Mapa de contorno HSQC para o composto (21).

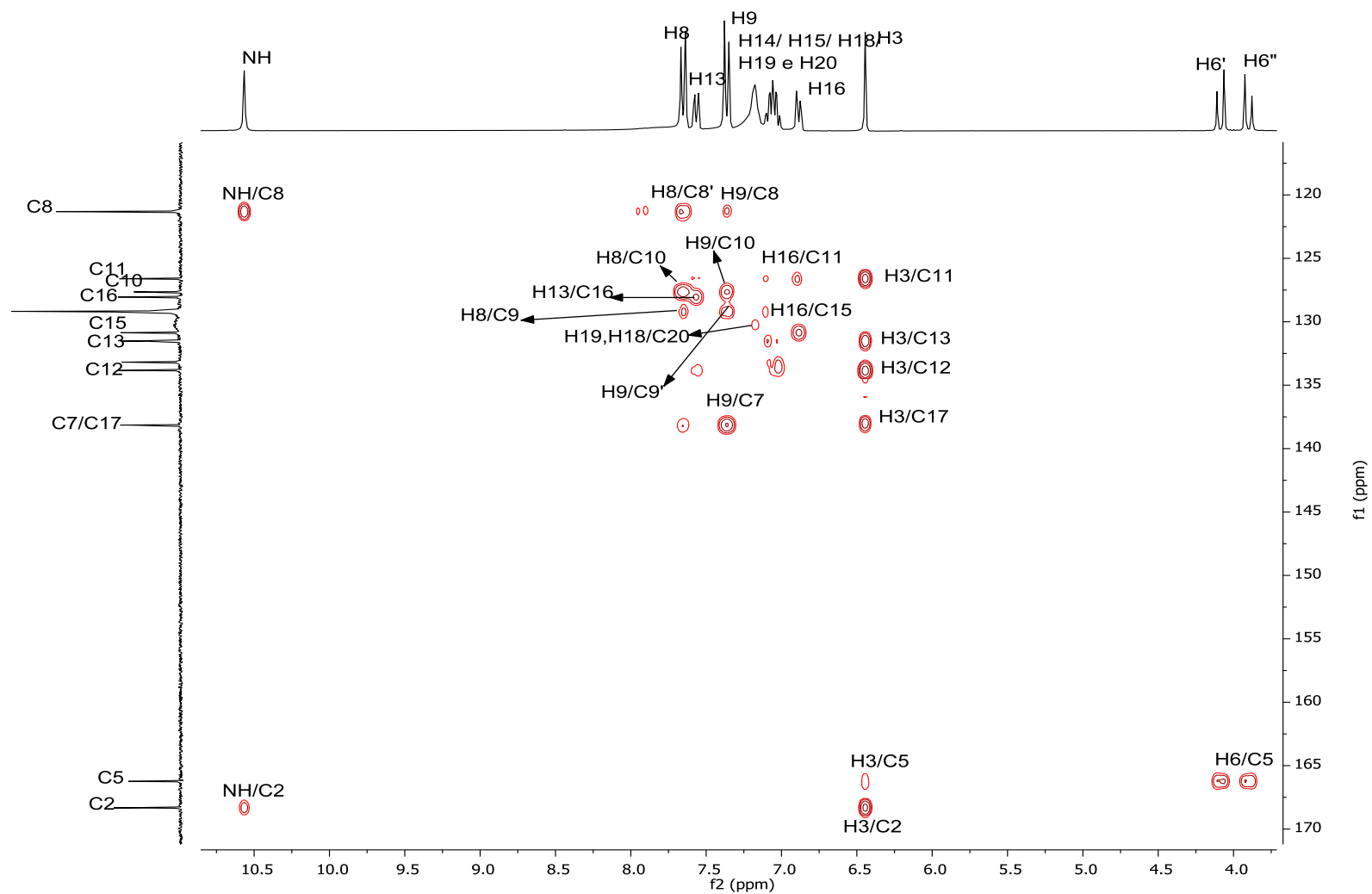


Figura 118: Mapa de contorno HMBC para o composto (21).

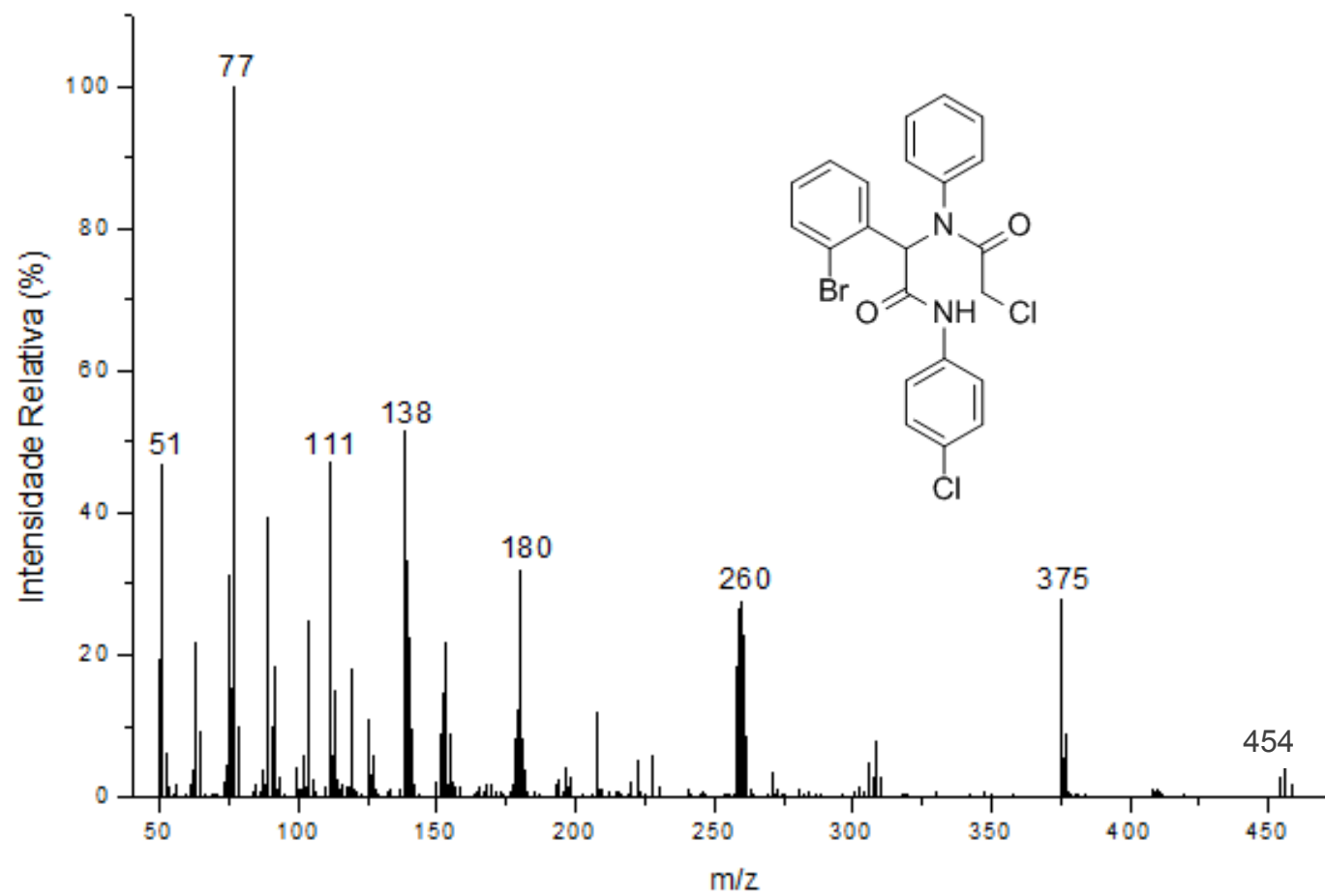


Figura 119: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto (21).

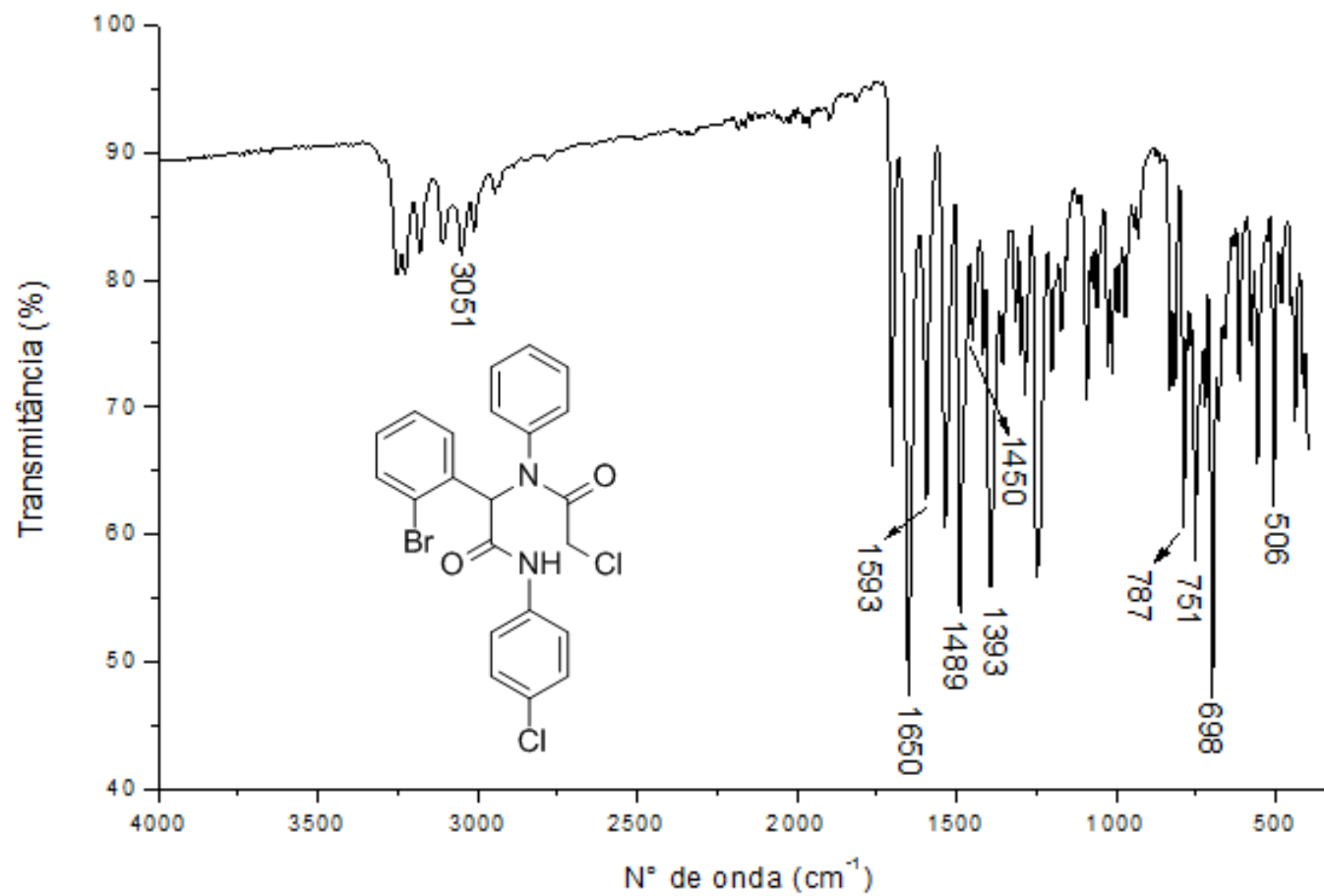


Figura 120: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) do composto (21).

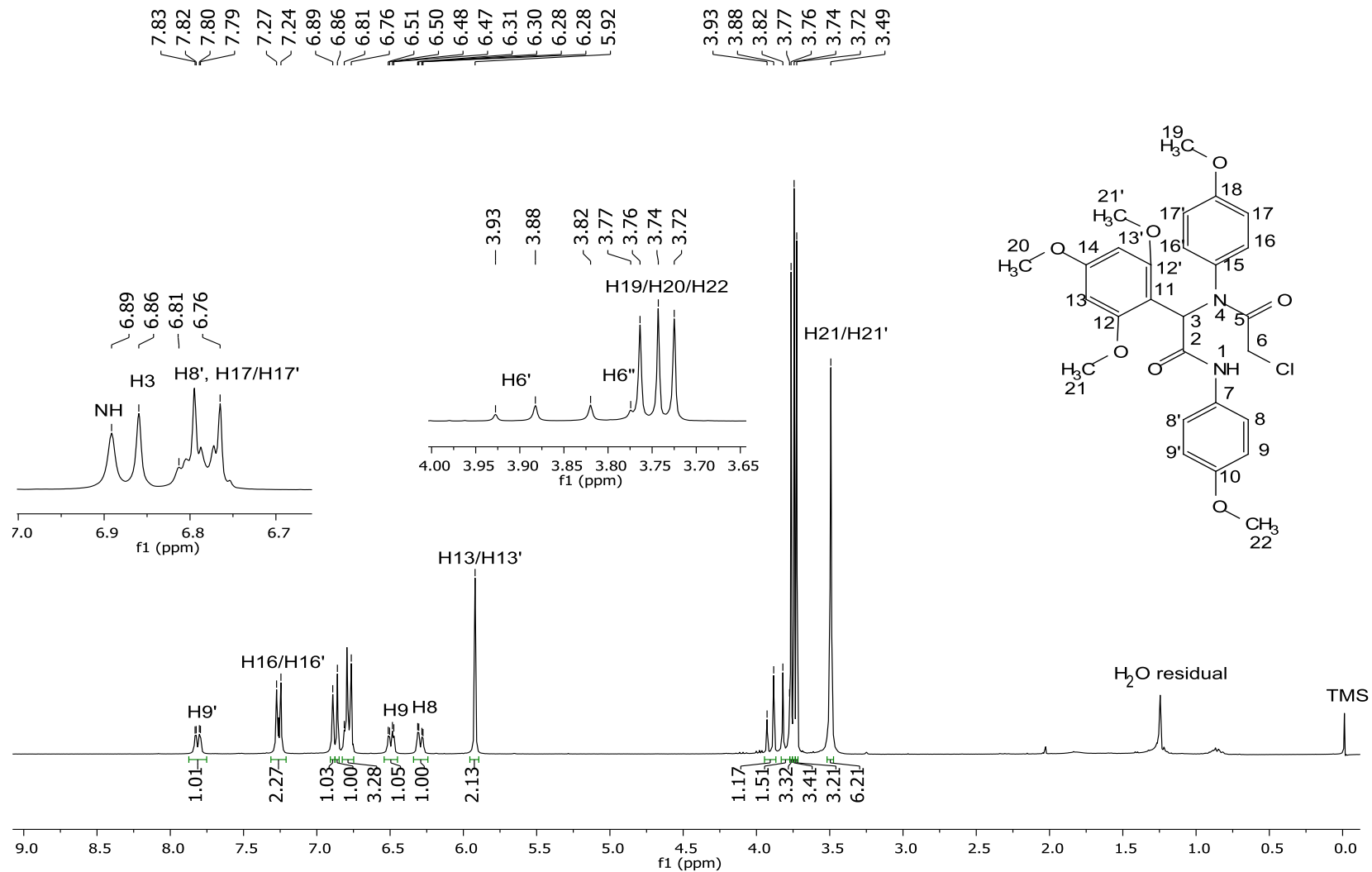


Figura 121: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (22).

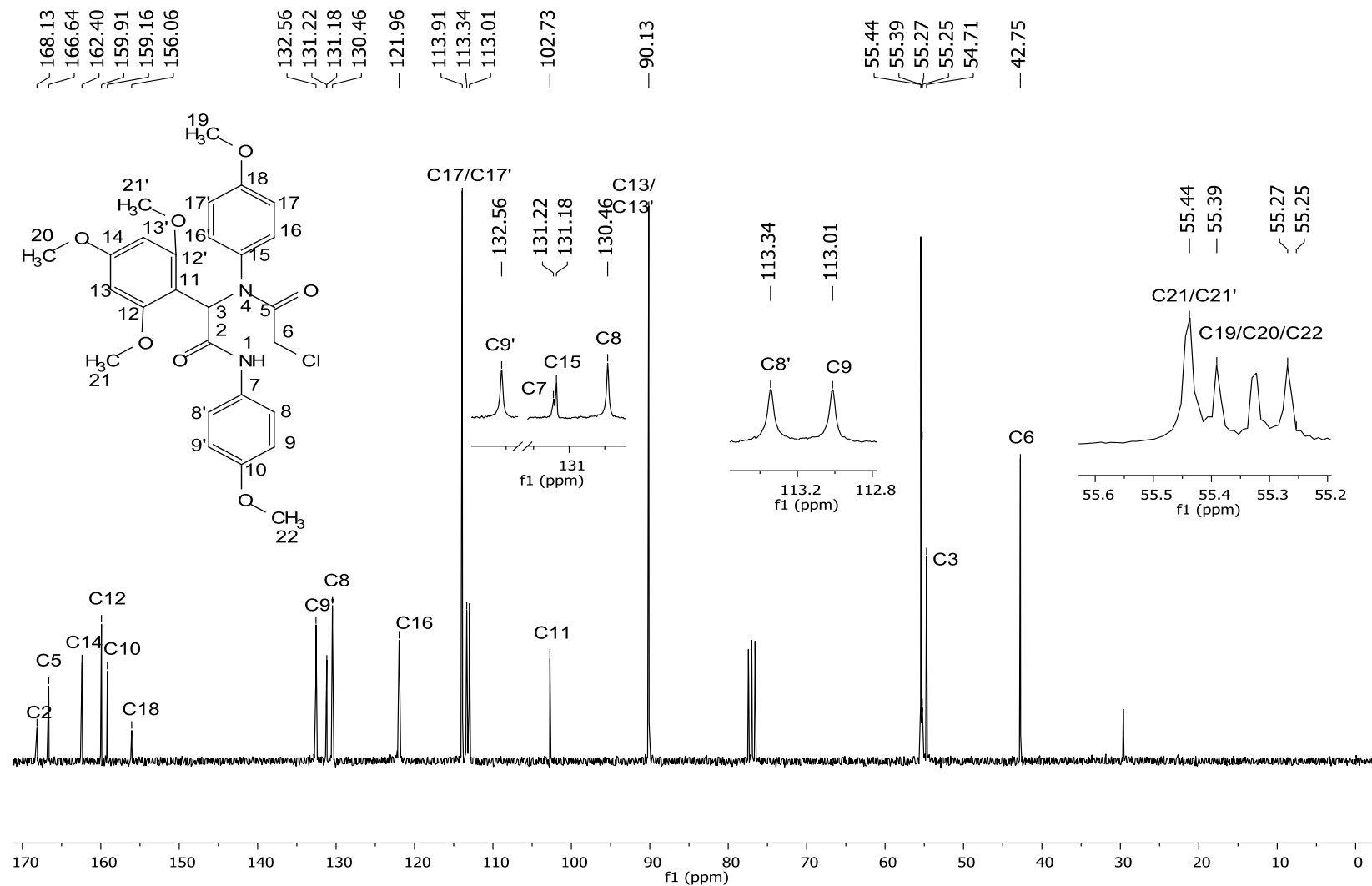


Figura 122: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (22).

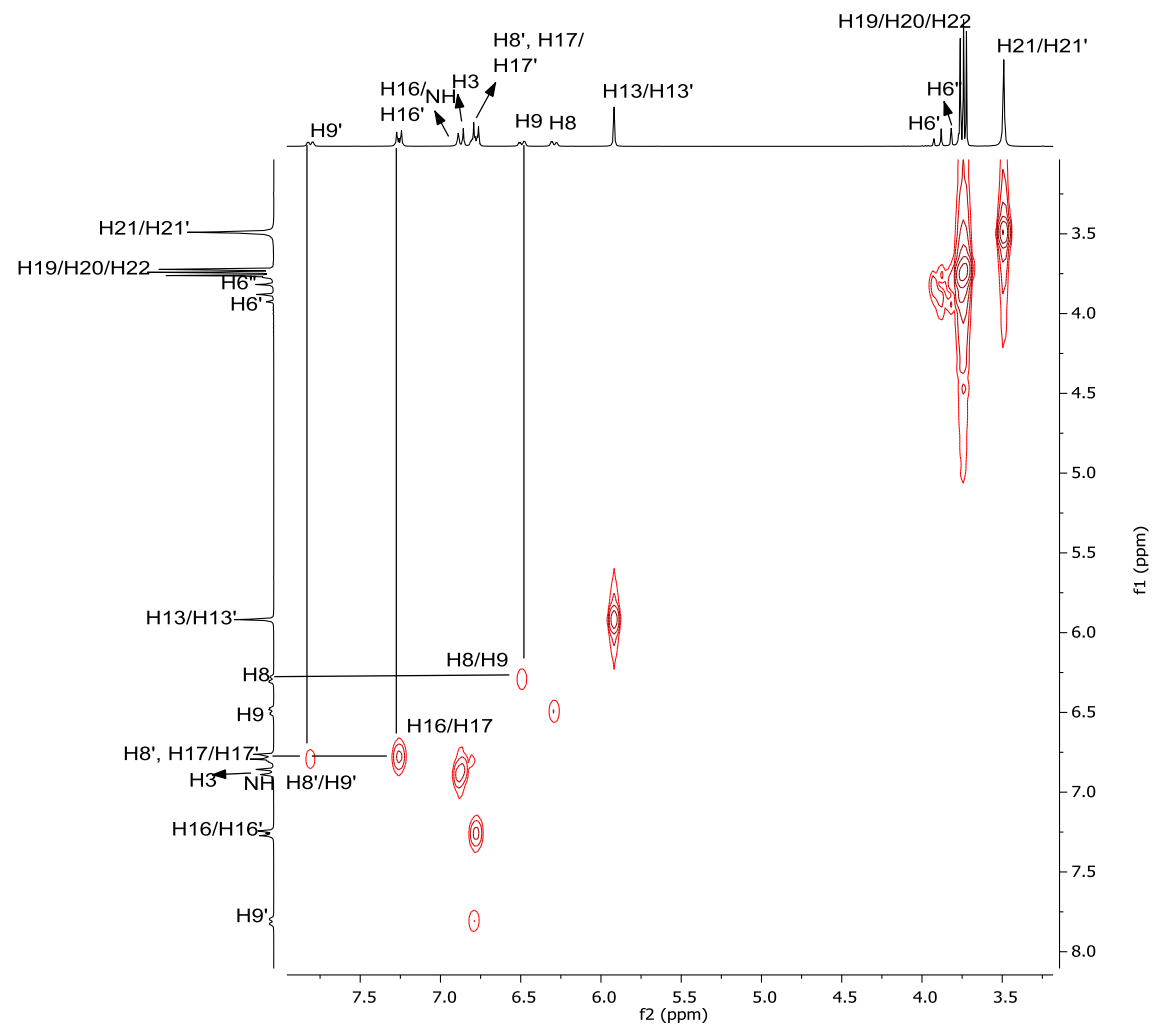


Figura 123: Mapa de contorno COSY para o composto (22).

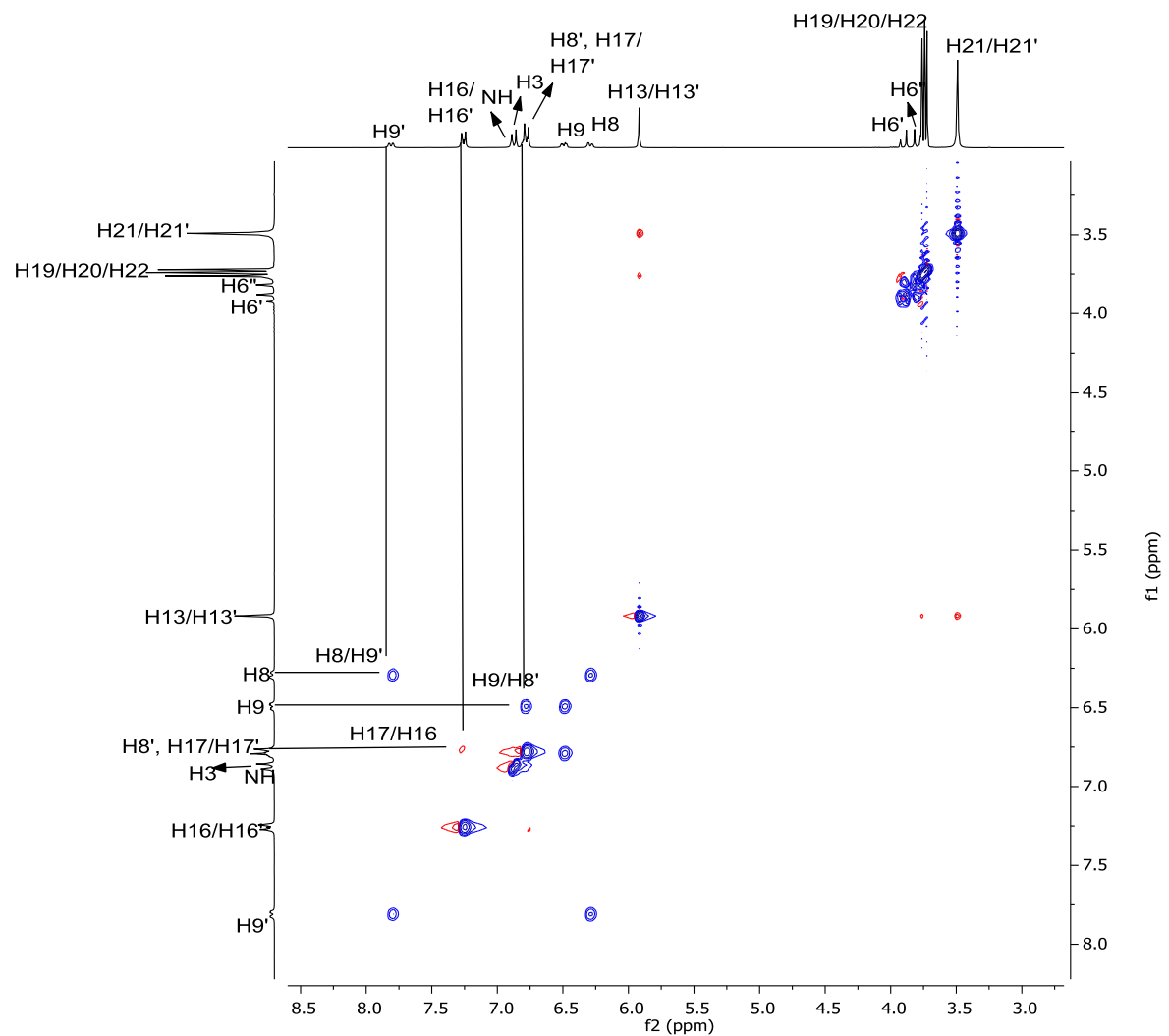


Figura 124: Mapa de contorno NOESY para o composto (22).

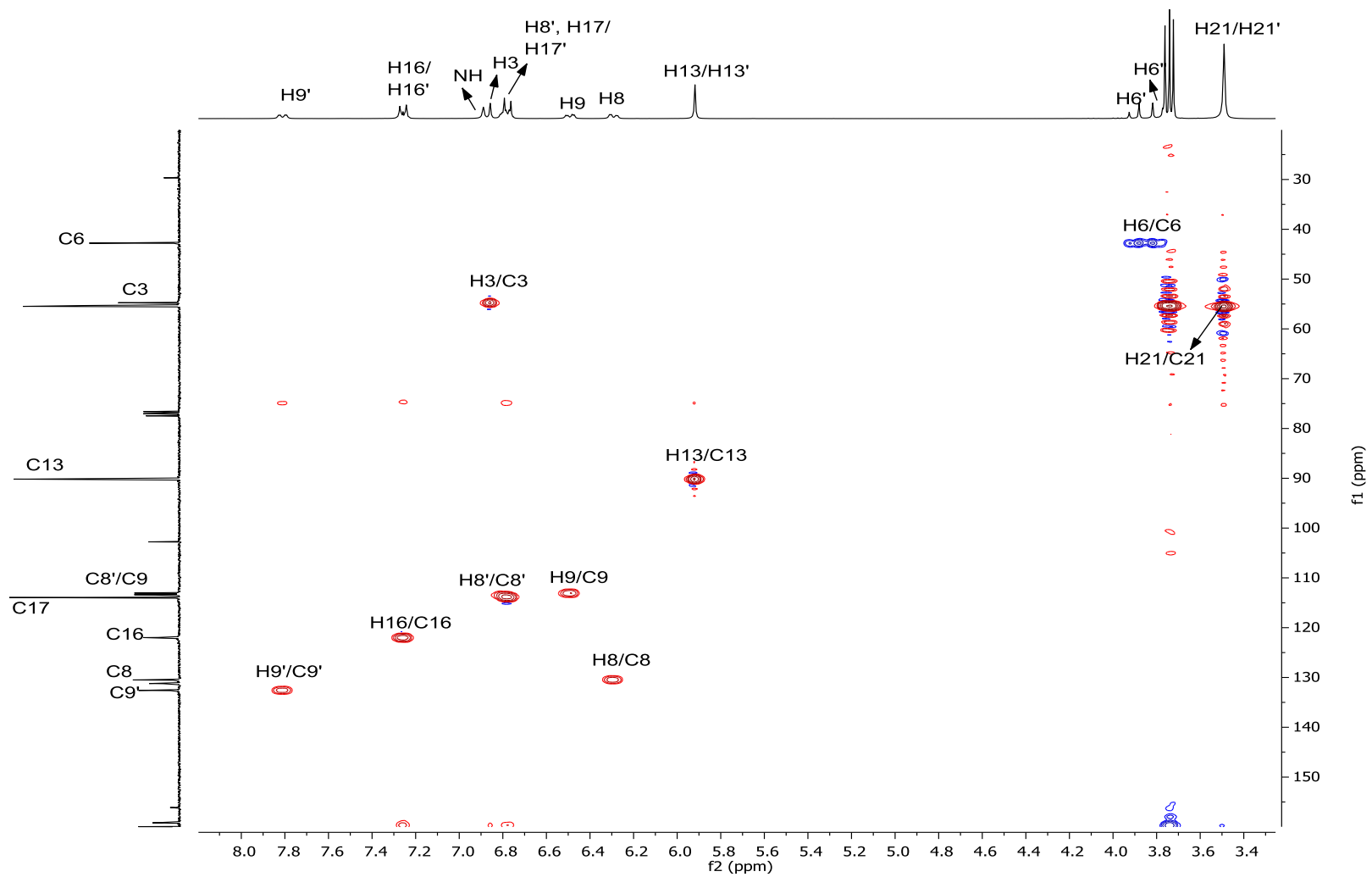


Figura 125: Mapa de contorno HSQC para o composto (22).

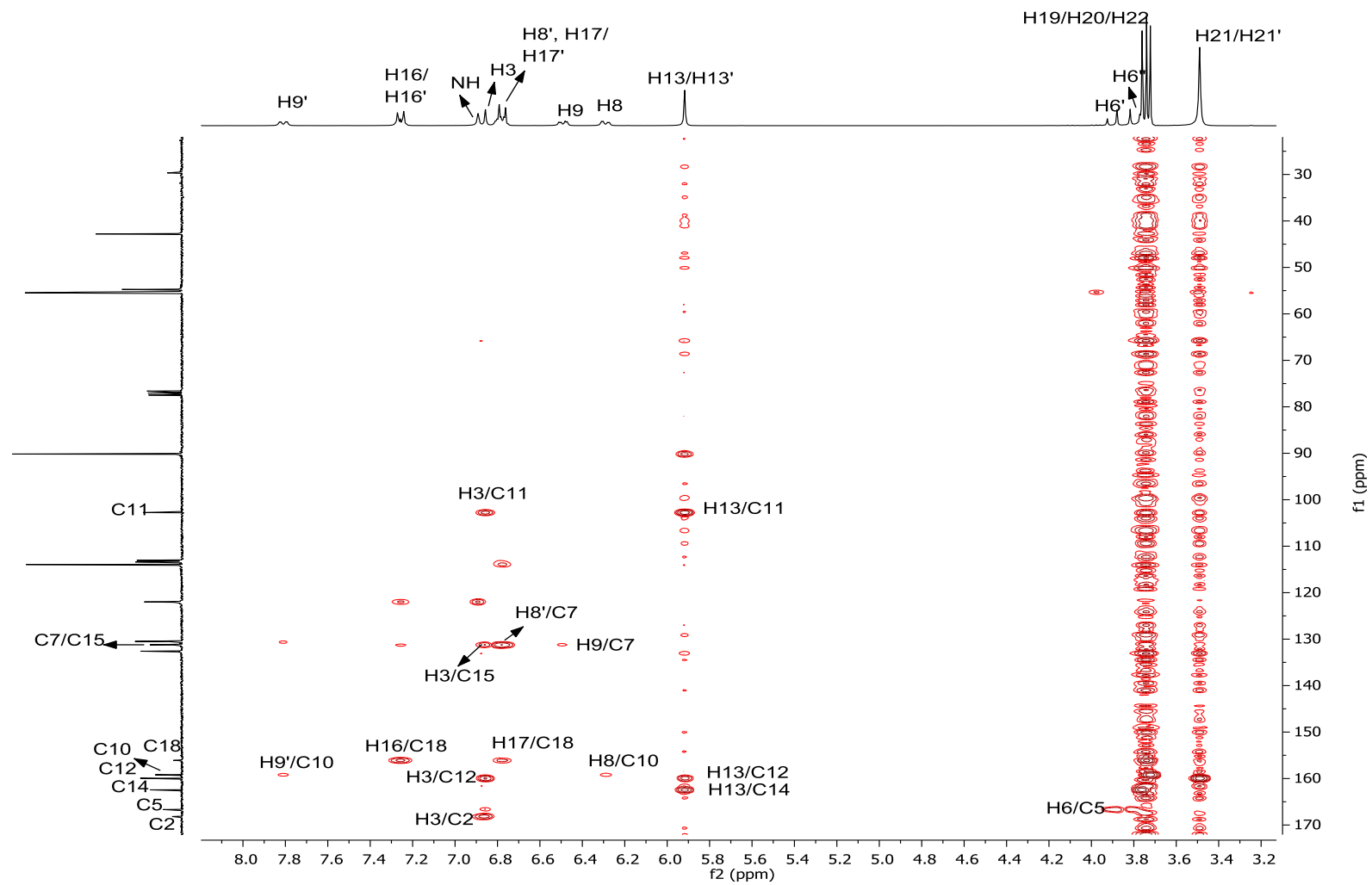


Figura 126: Mapa de contorno HMBC para o composto (22).

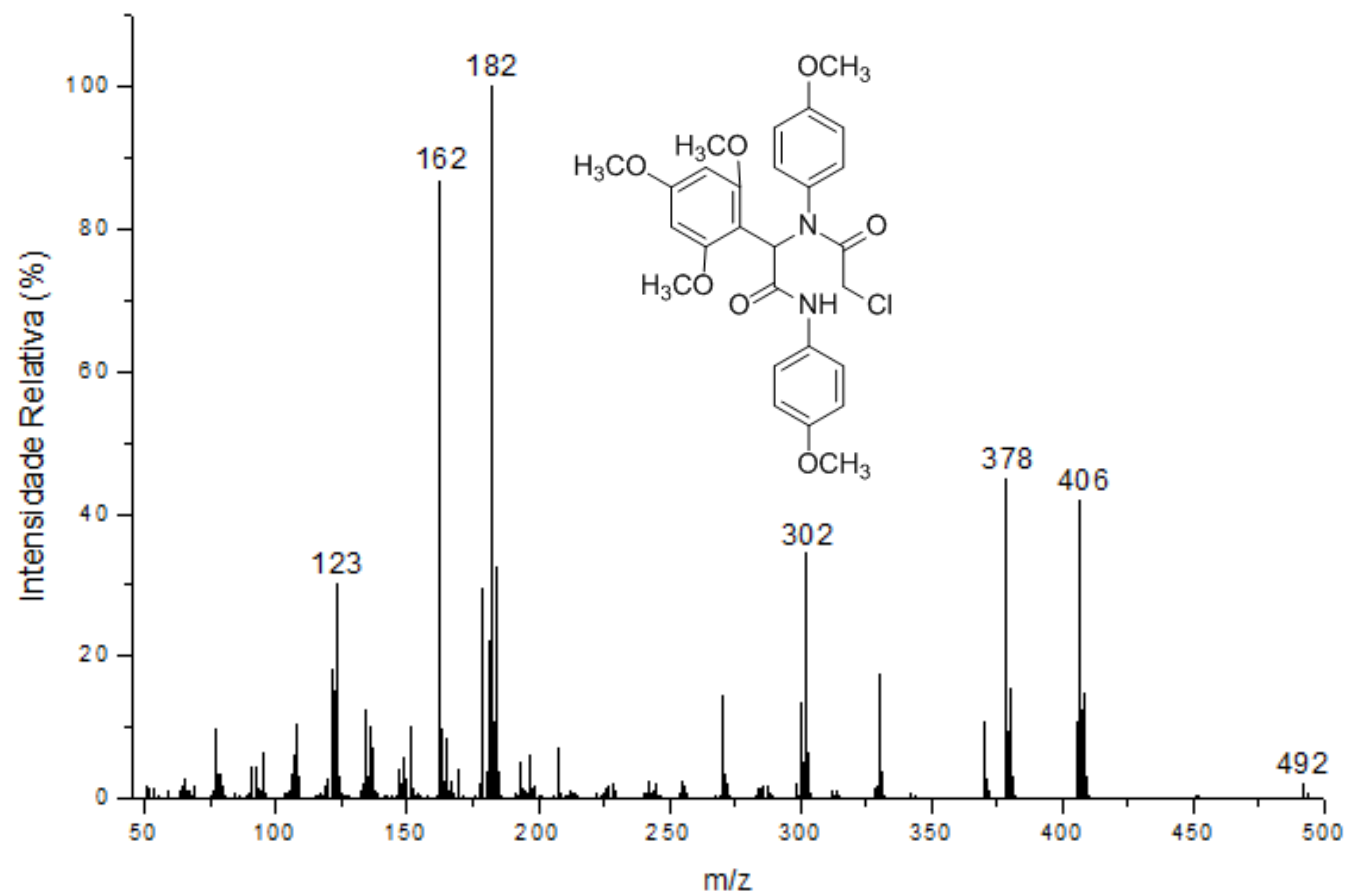


Figura 127: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto (22).

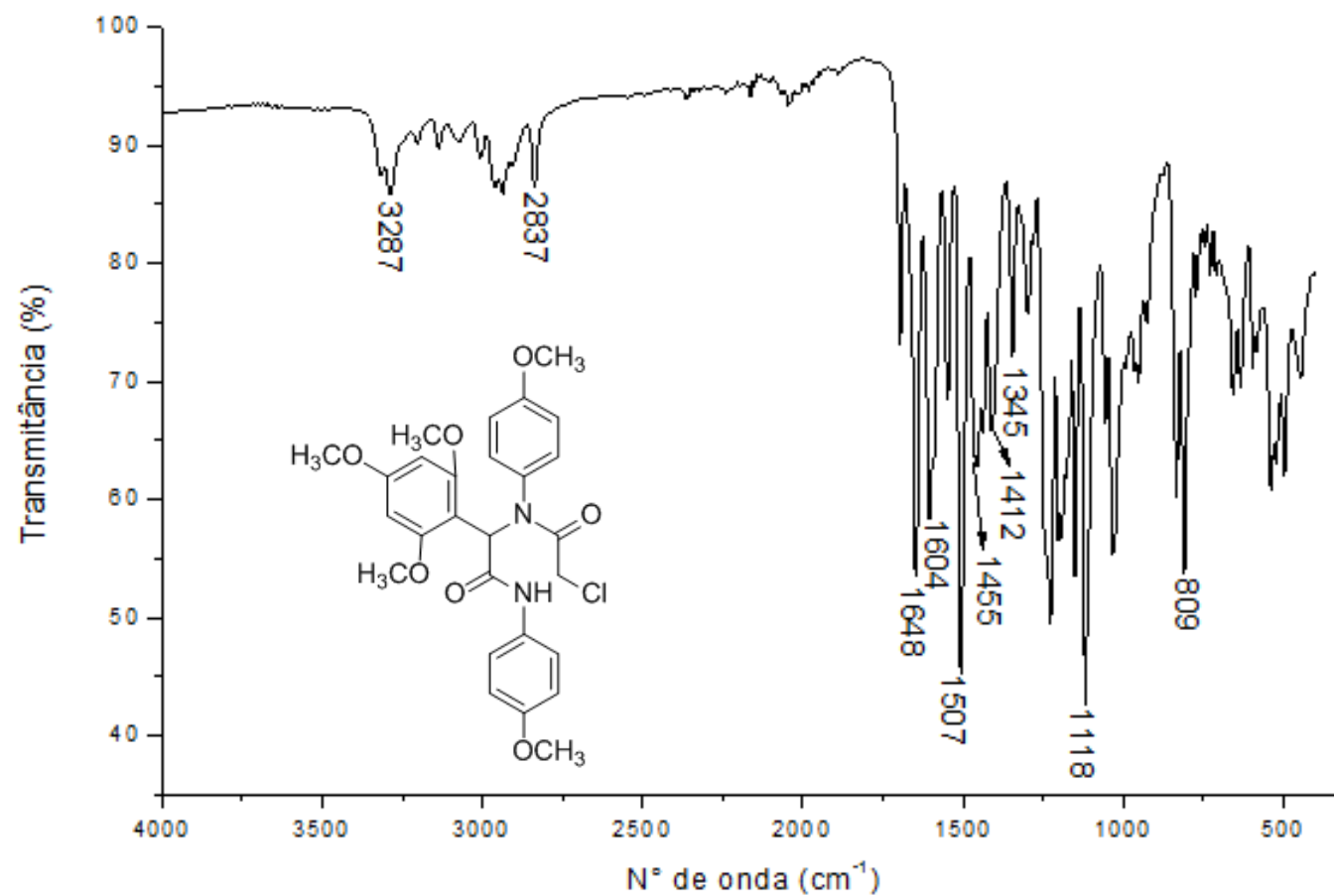


Figura 128: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) do composto (22).

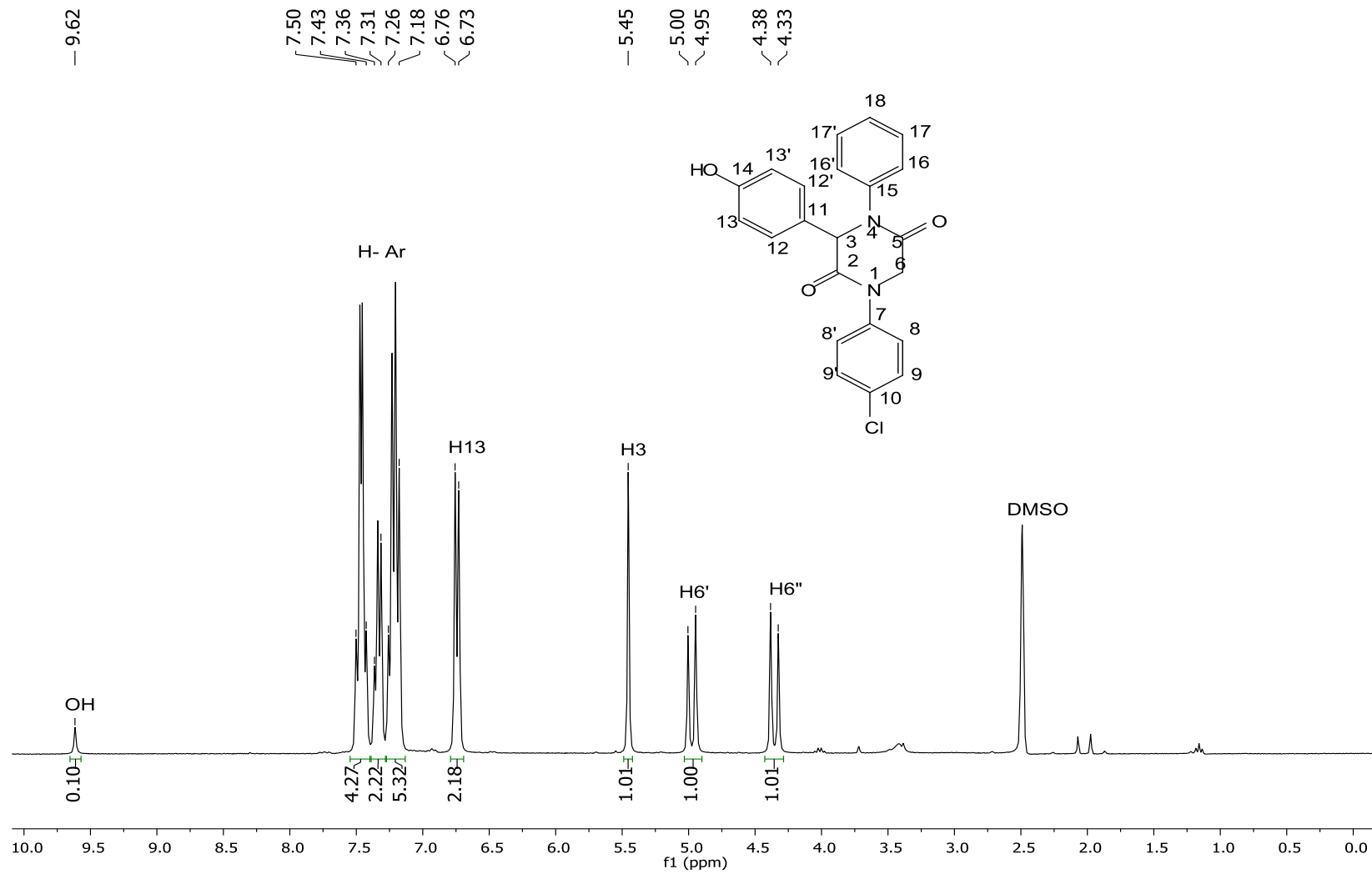


Figura 129: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) da 2,5-diketopiperazina (23).

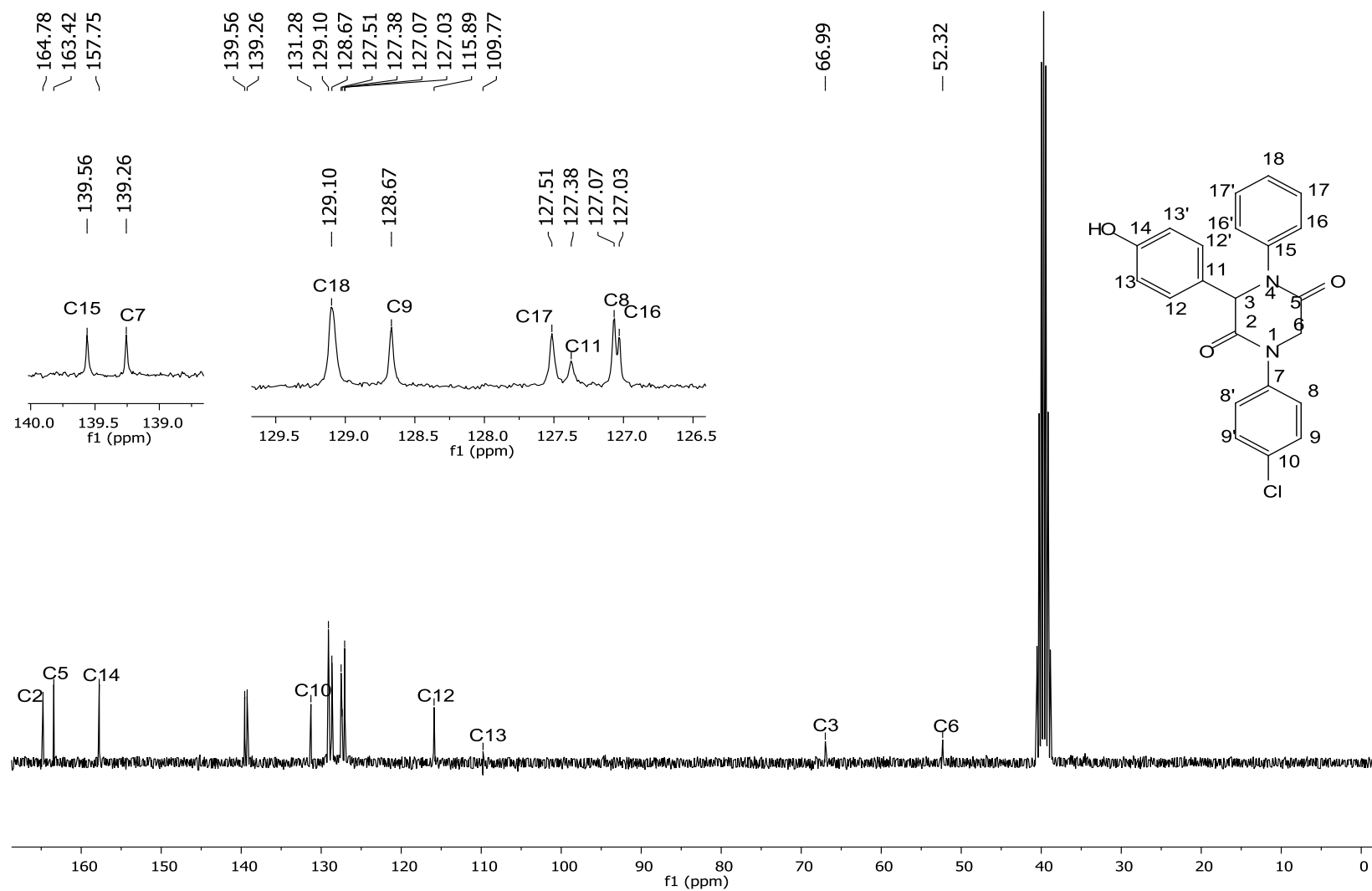


Figura 130: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-D_6) da 2,5-diketopiperazina (23).

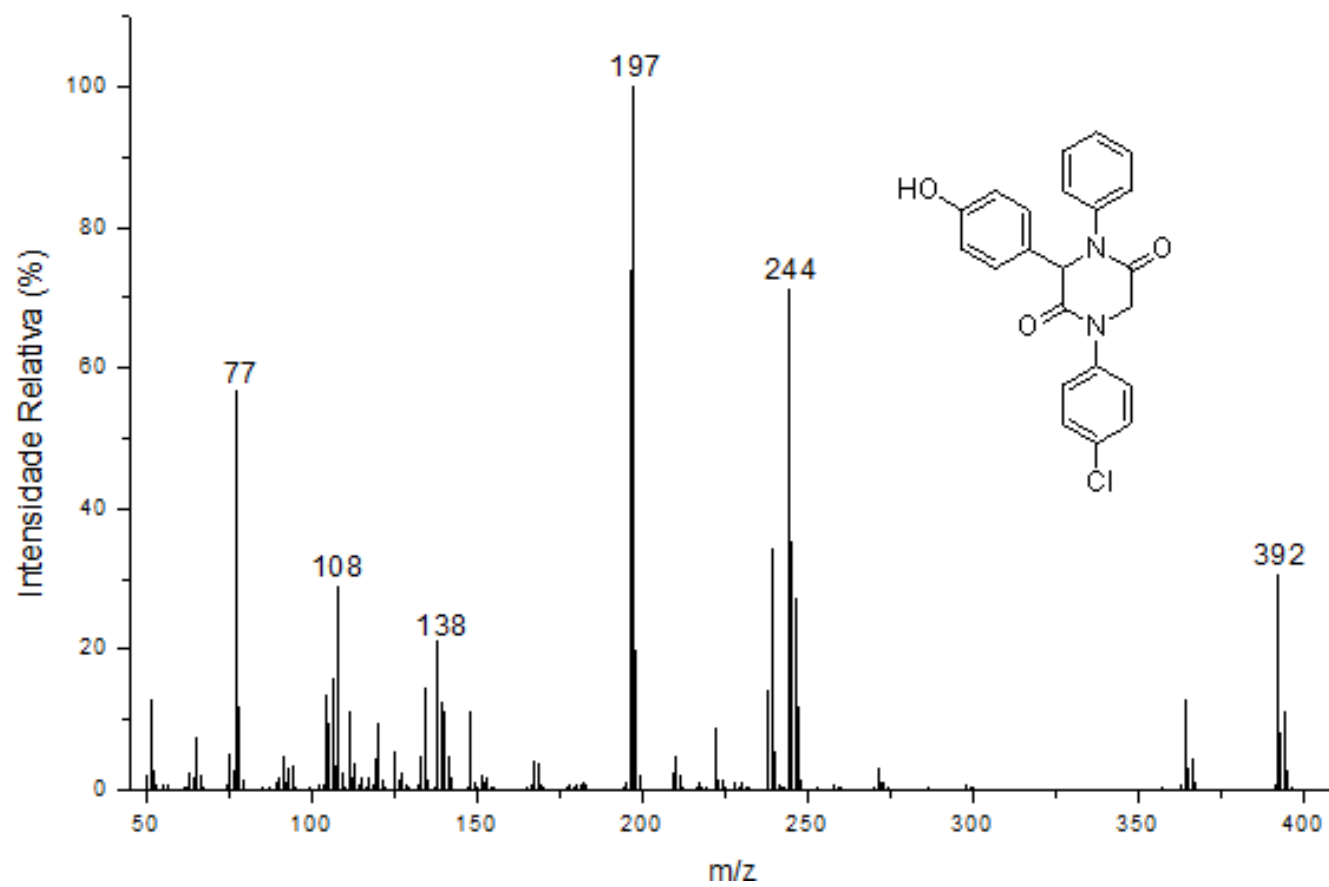


Figura 131: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (23).

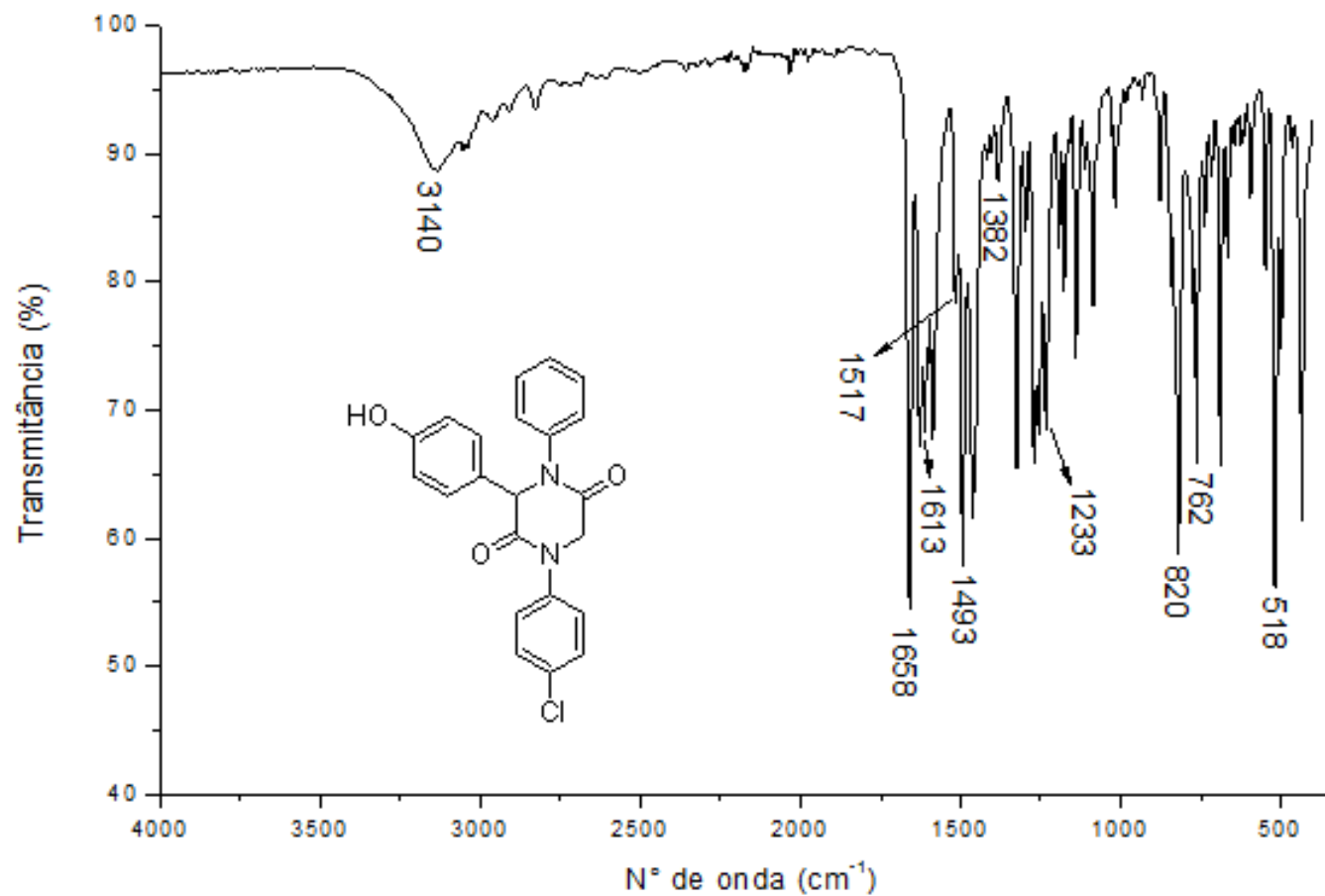


Figura 132: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-dicetopiperazina (23).

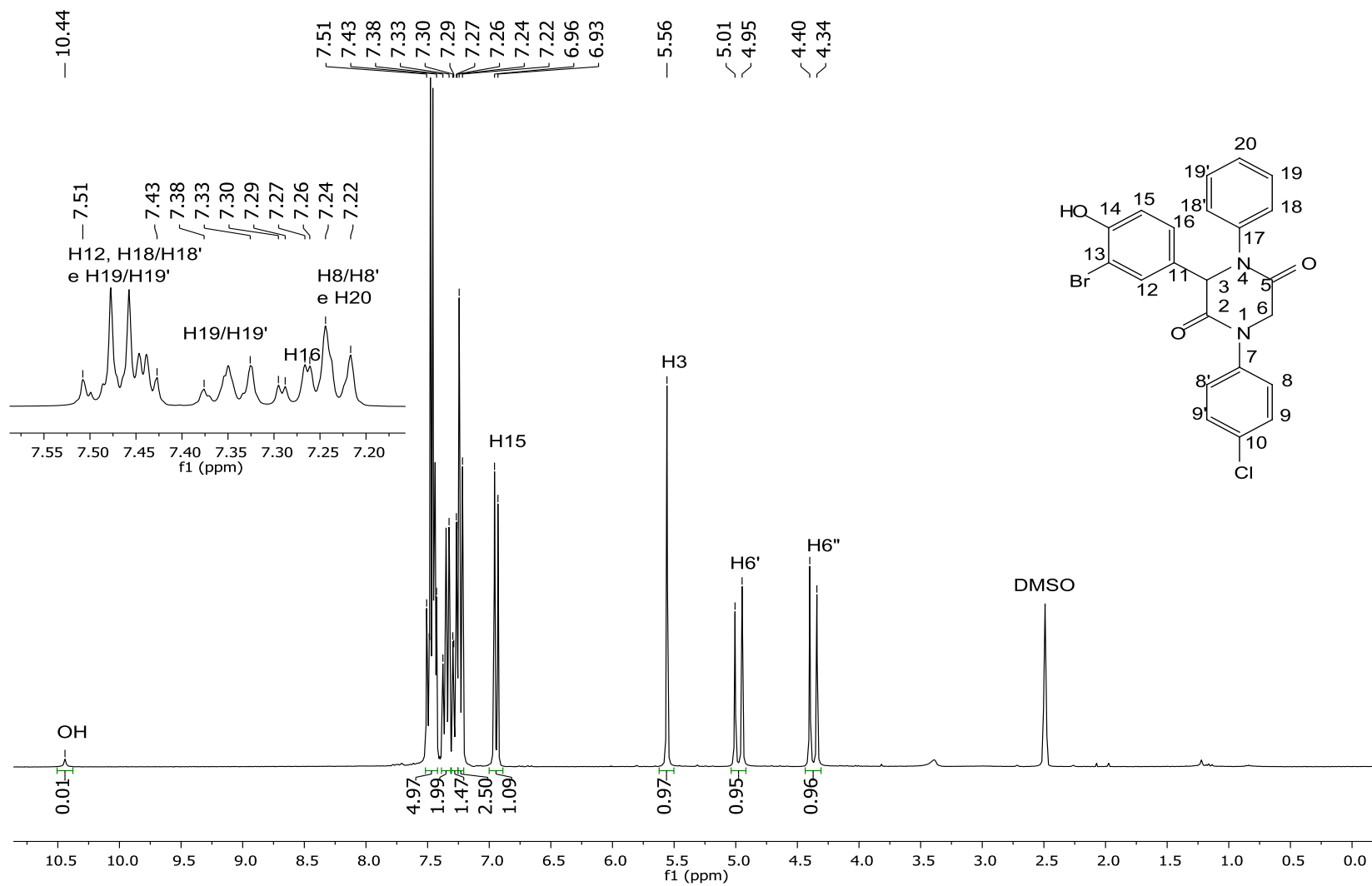


Figura 133: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) da 2,5-diketopiperazina (24).

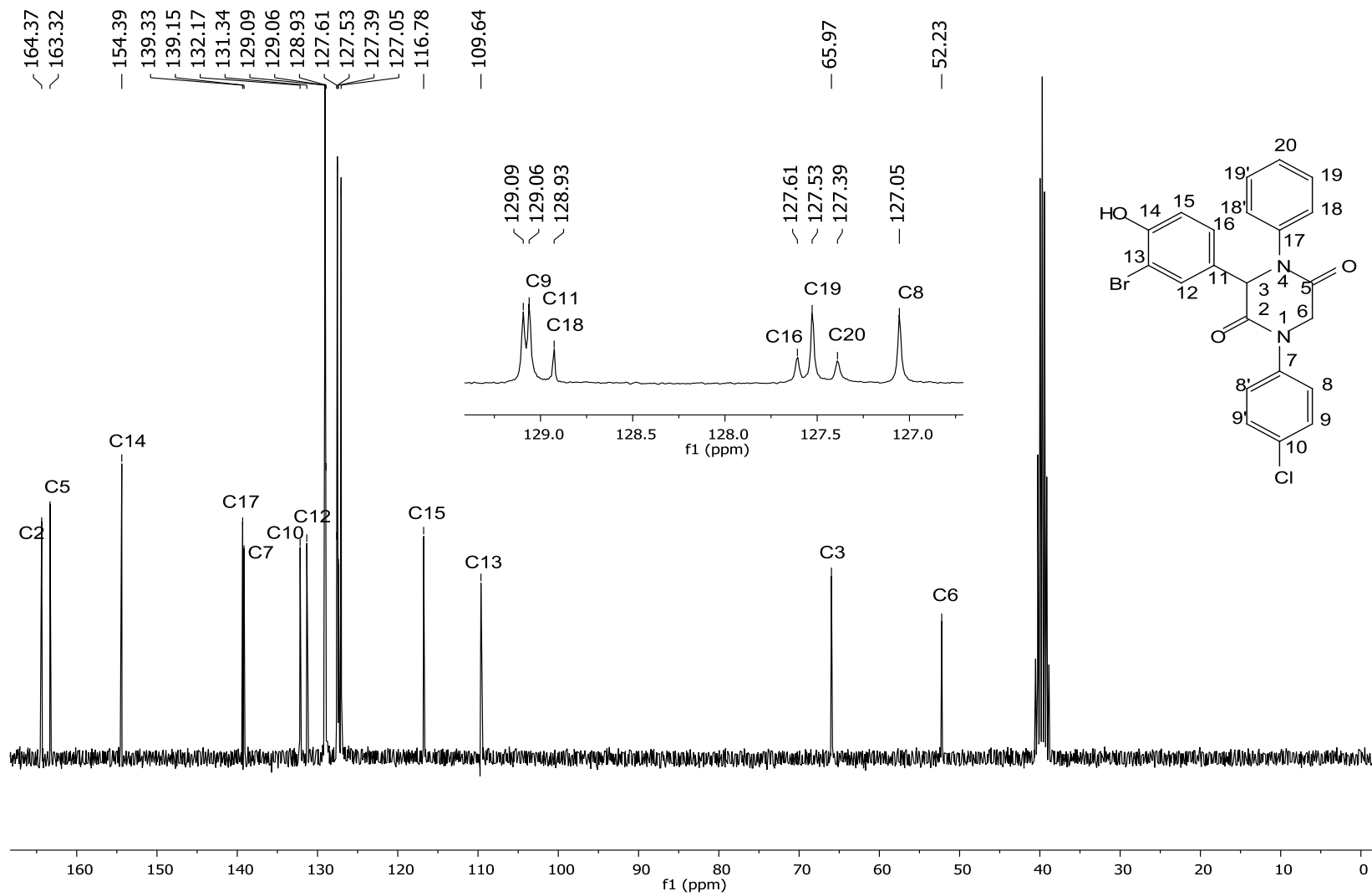


Figura 134: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da 2,5-diketopiperazina (24).

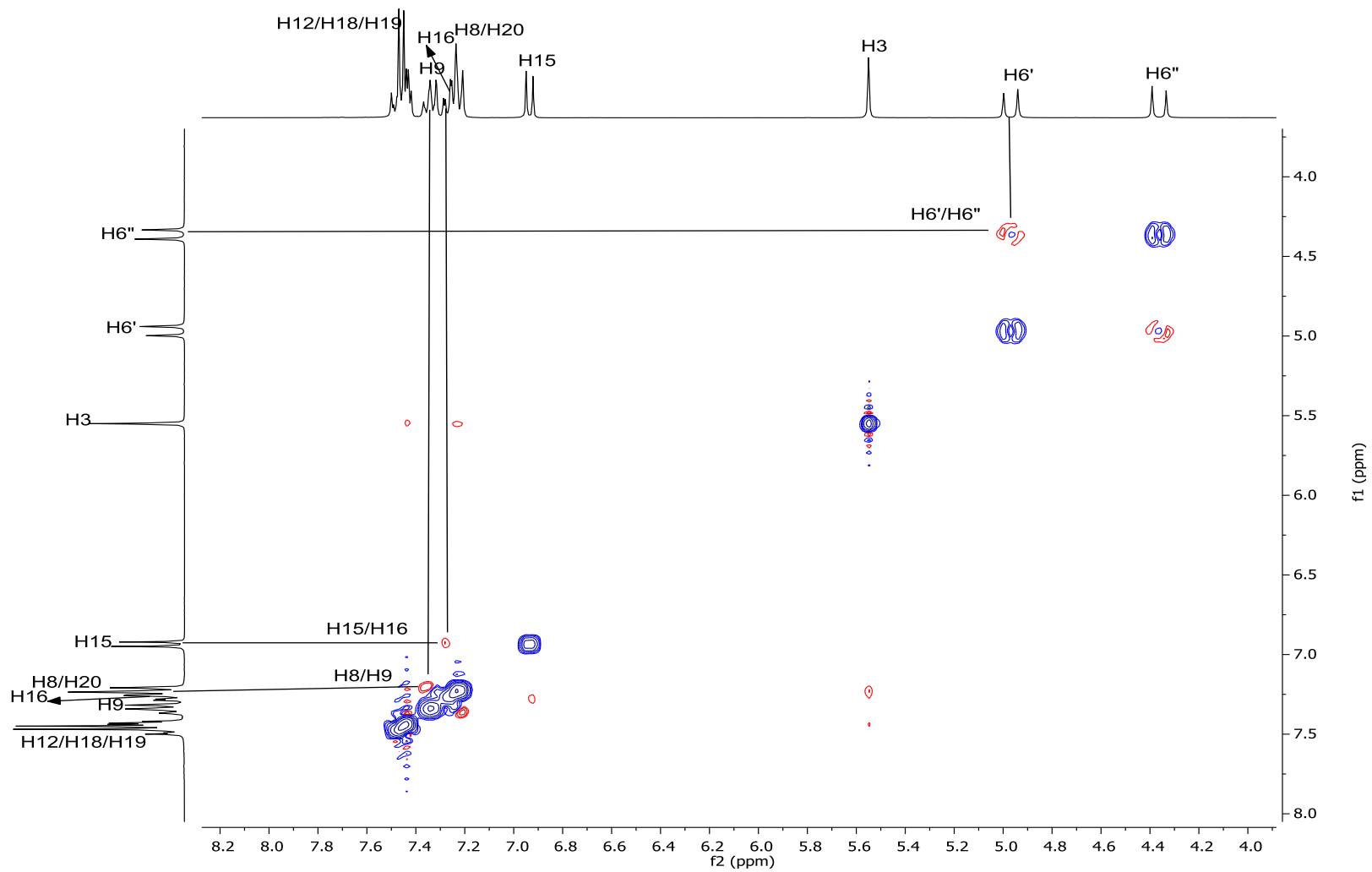


Figura 135: Mapa de contorno NOESY da 2,5-diketopiperazina (24).

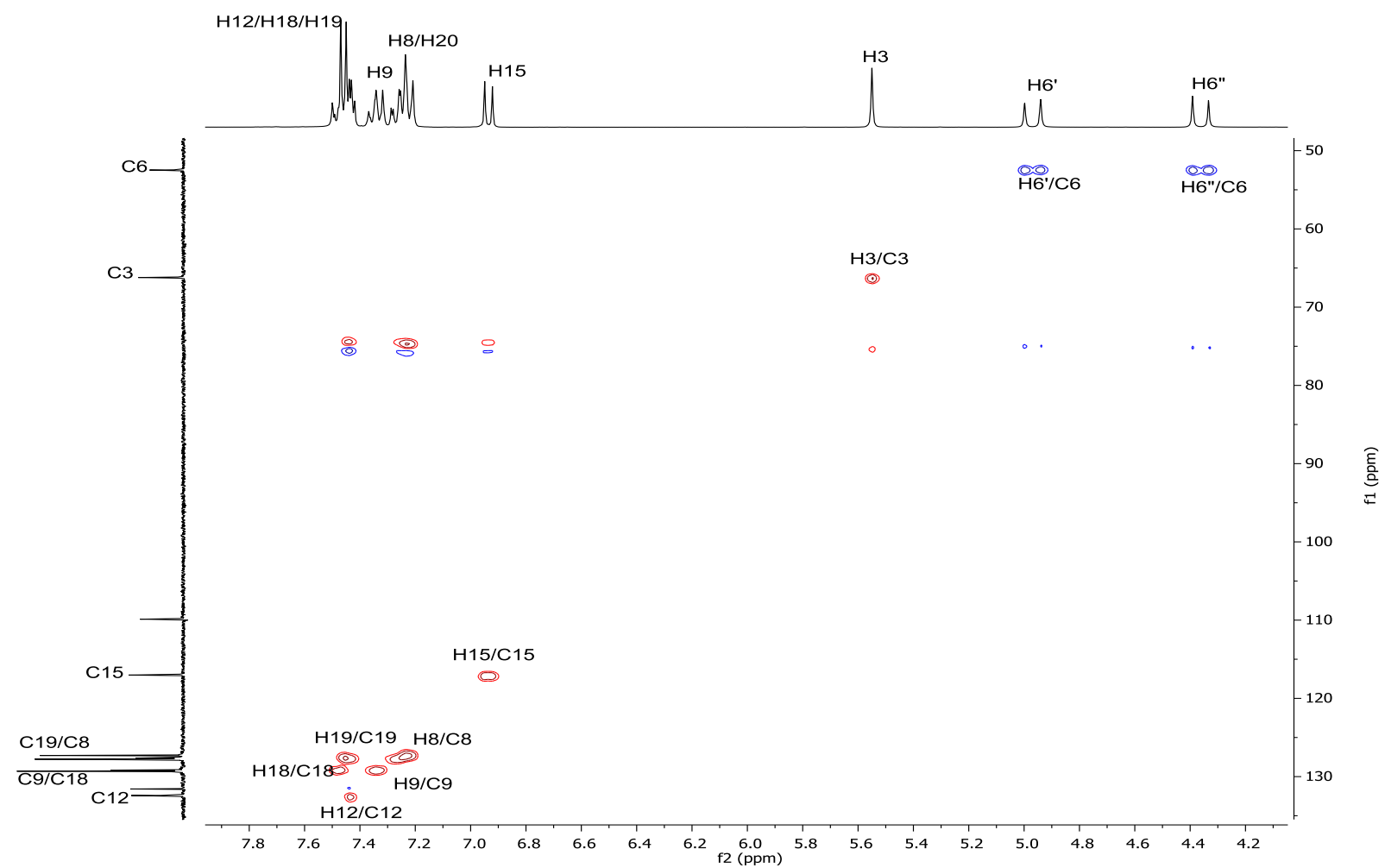


Figura 136: Mapa de contorno HSQC da 2,5-diketopiperazina (24).

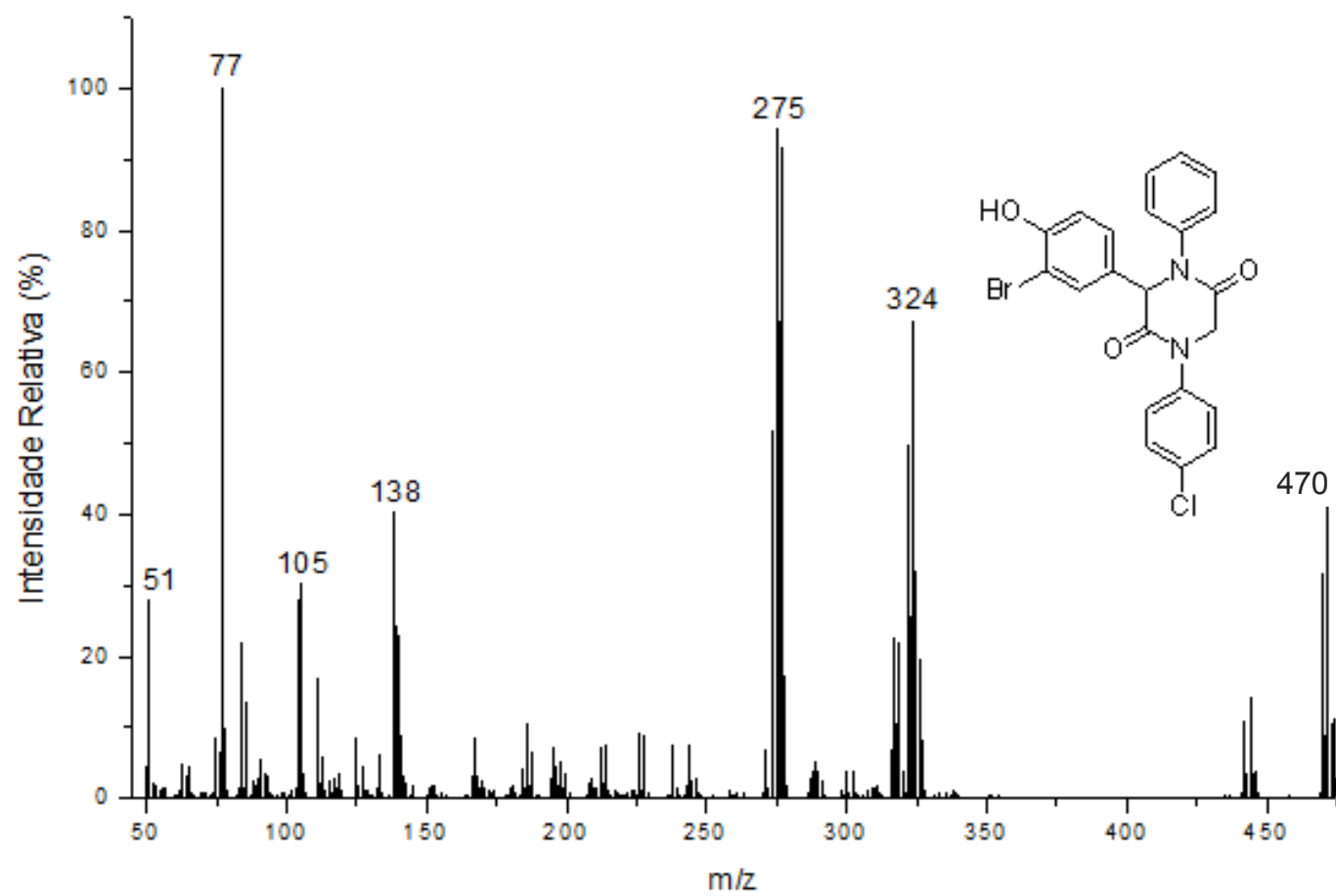


Figura 137: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-diketopiperazina (24).

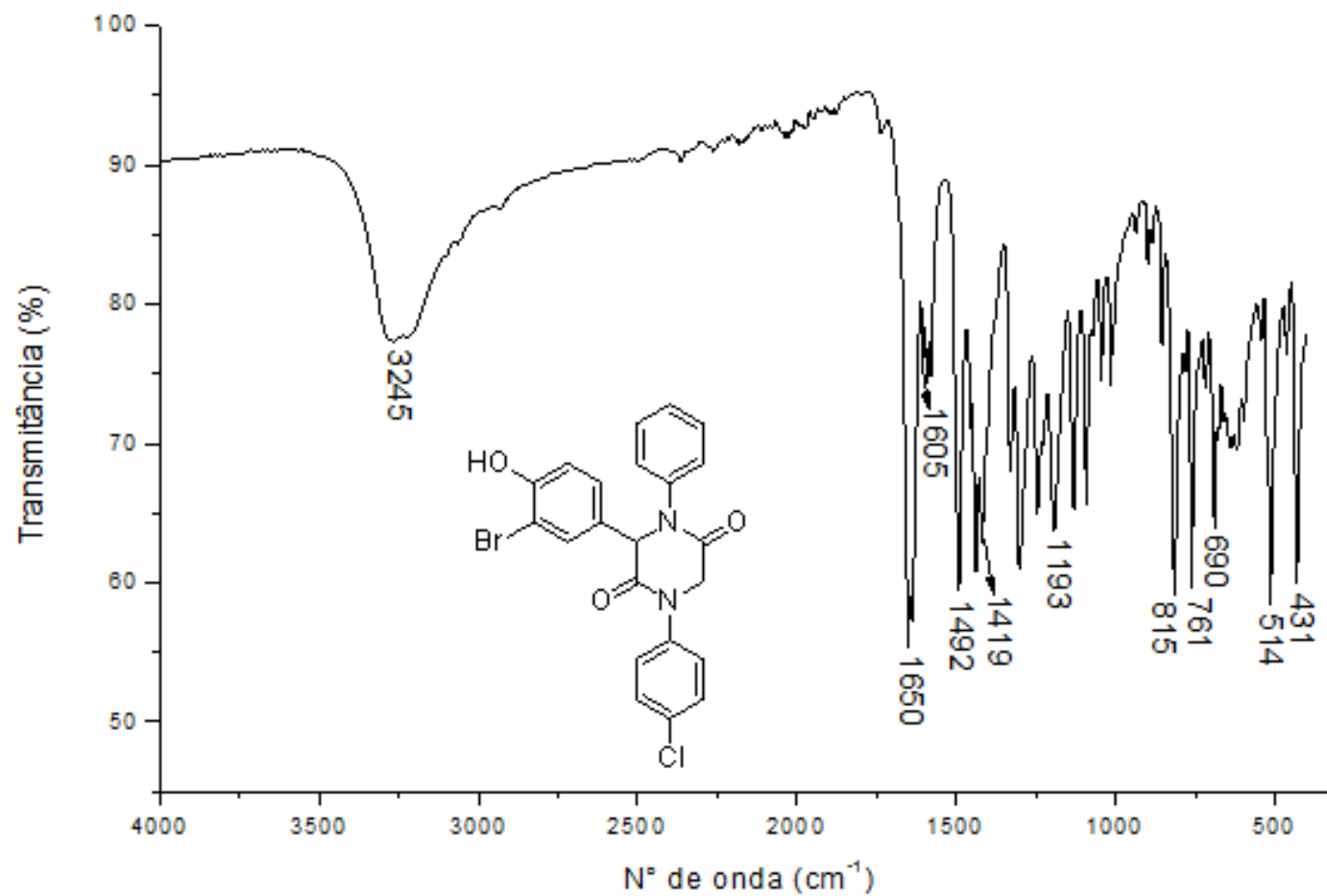


Figura 138: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-diketopiperazina (24).

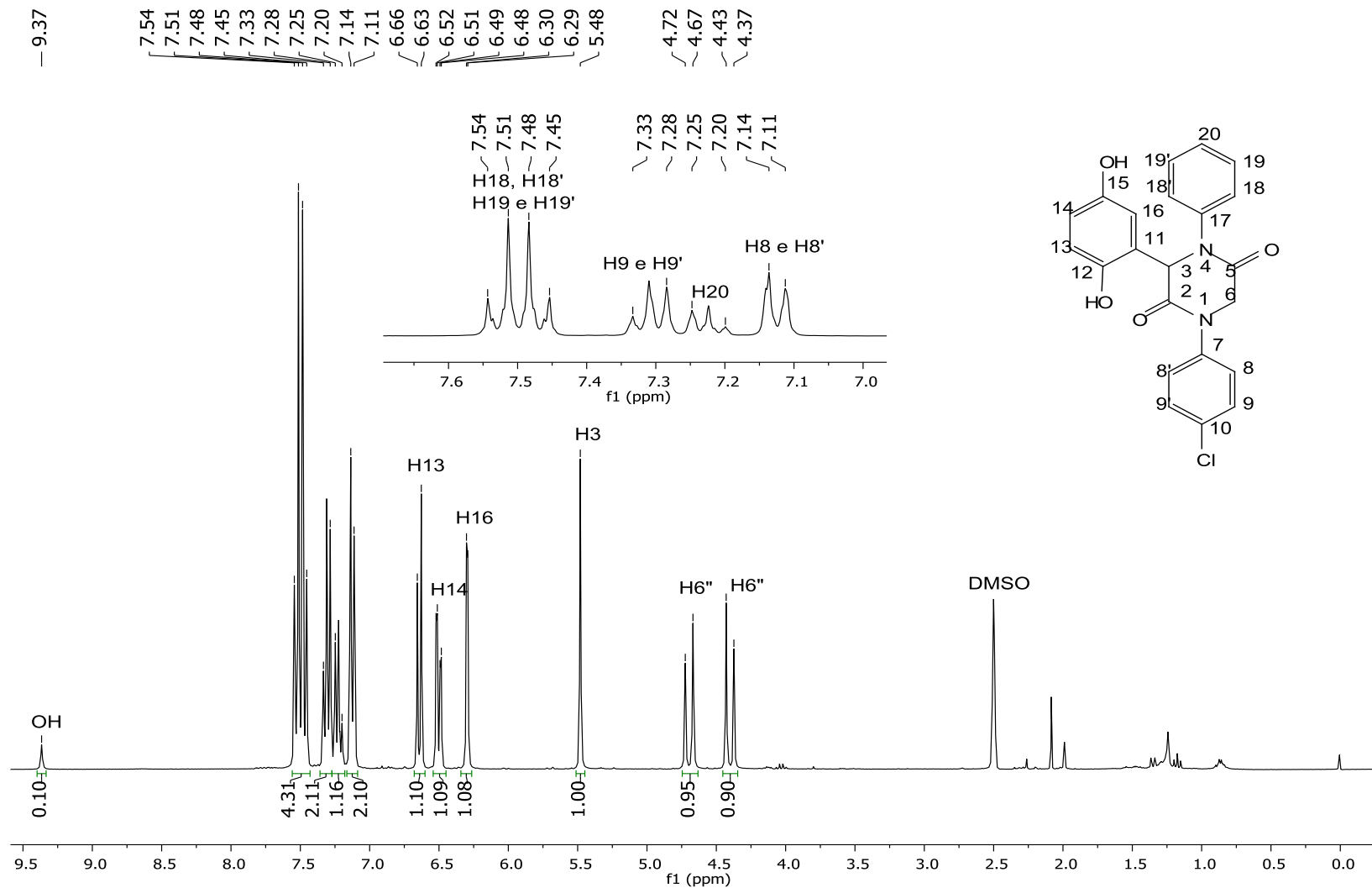


Figura 139: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}D_6$) da 2,5-diketopiperazina (25).

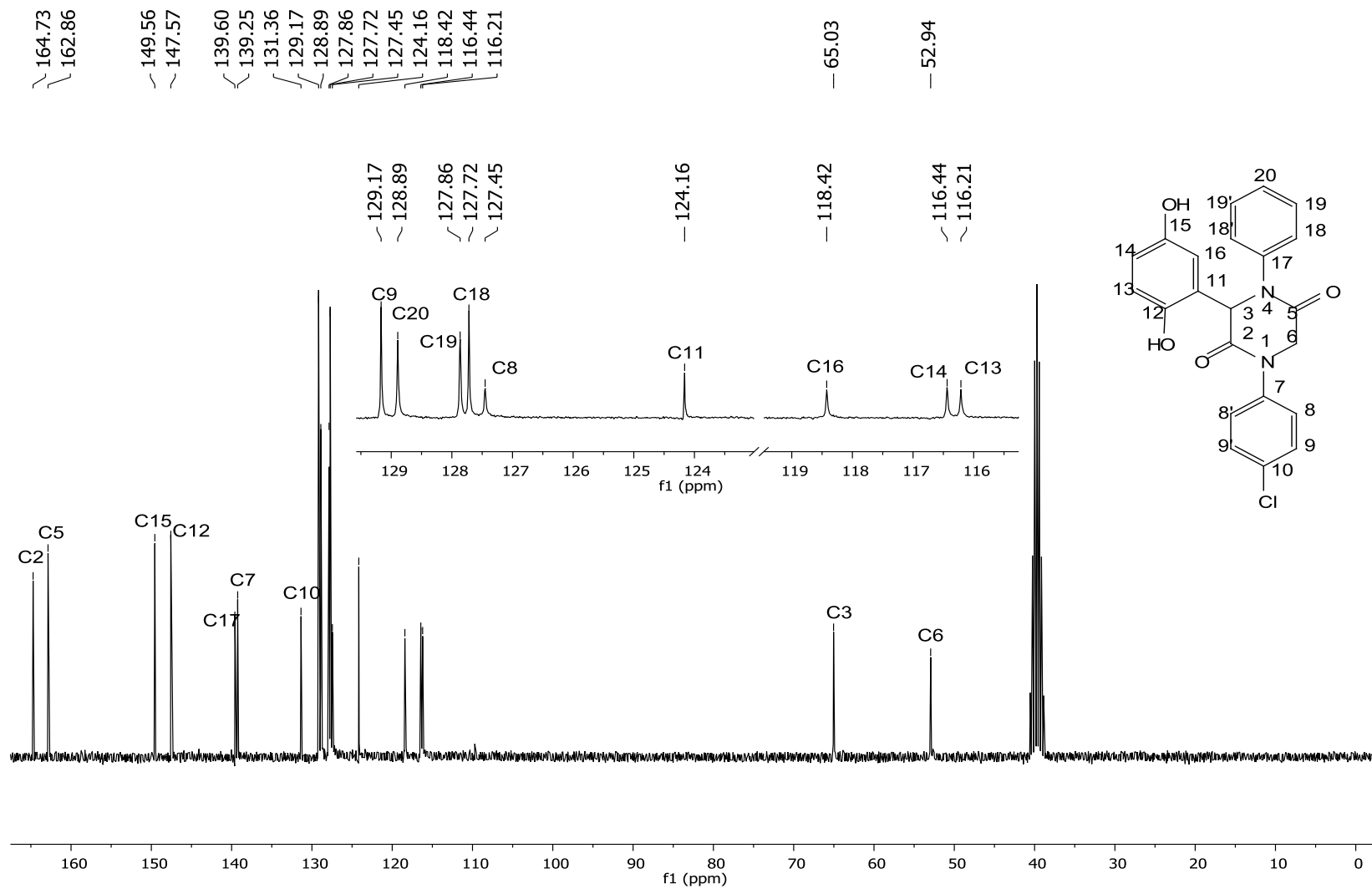


Figura 140: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da 2,5-diketopiperazina (25).

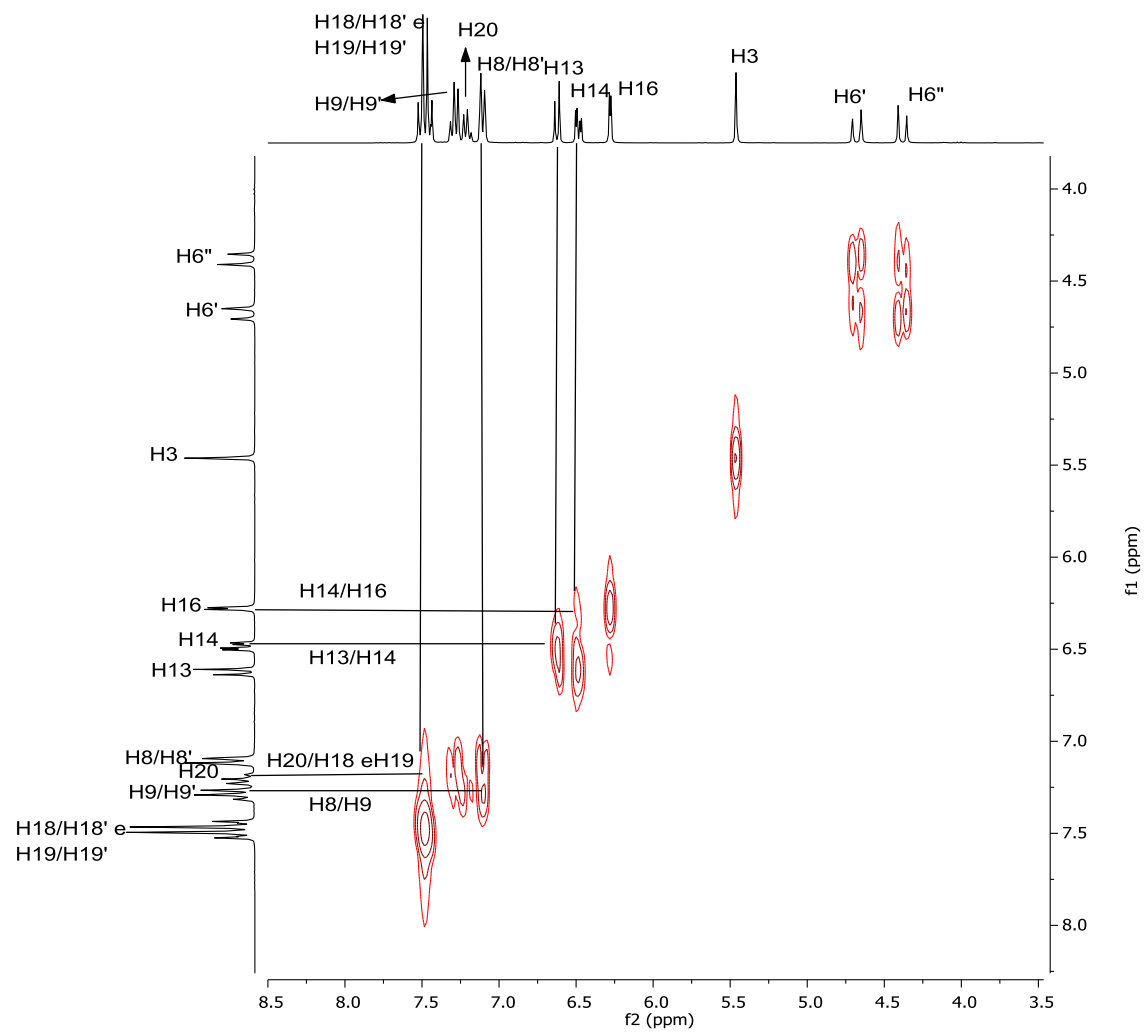


Figura 141: Mapa de contorno COSY da 2,5-diketopiperazina (25).

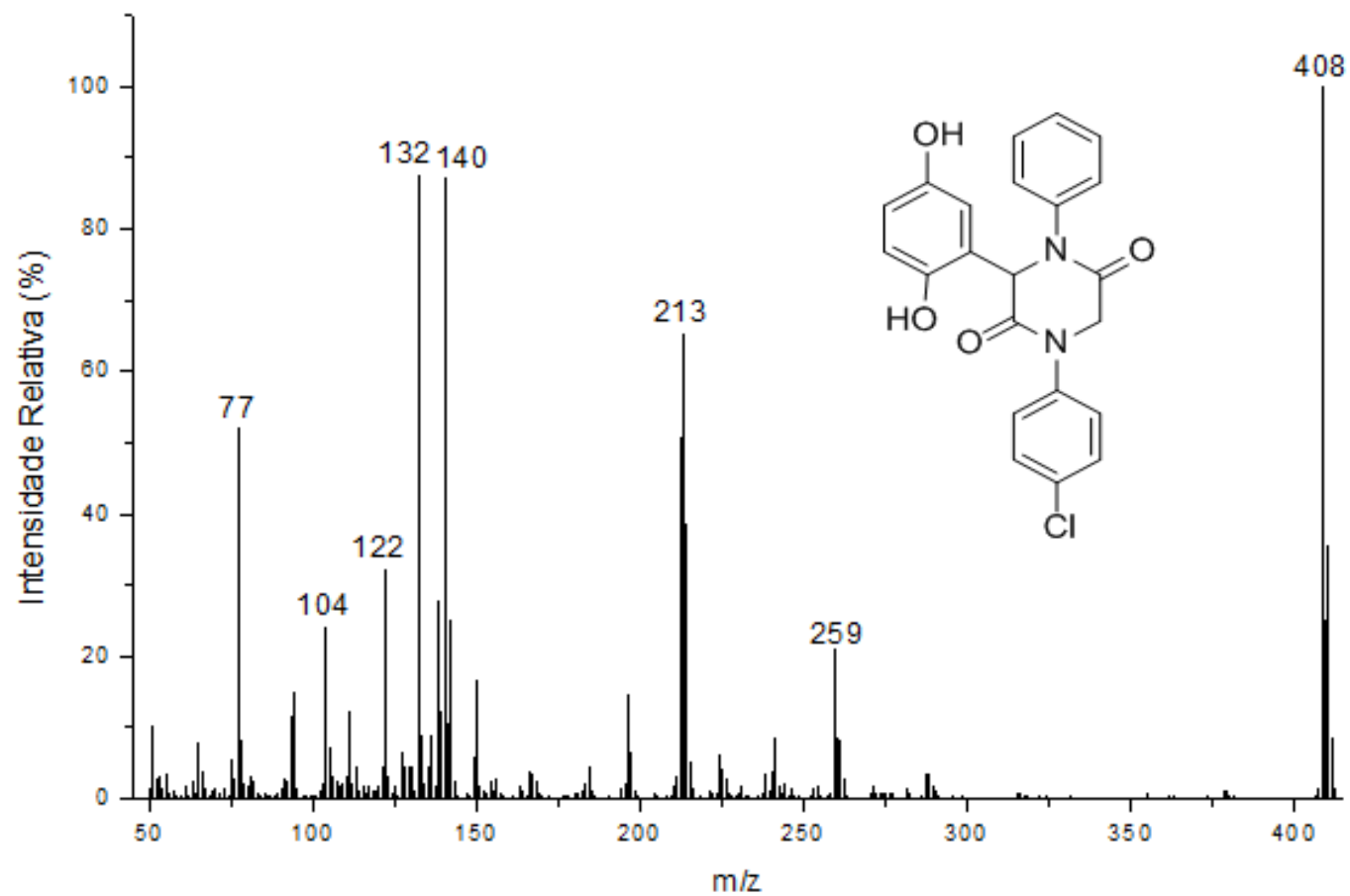


Figura 142: Espectro de Massas (IE, 70 eV) da 2,5-dicetopiperazina (25).

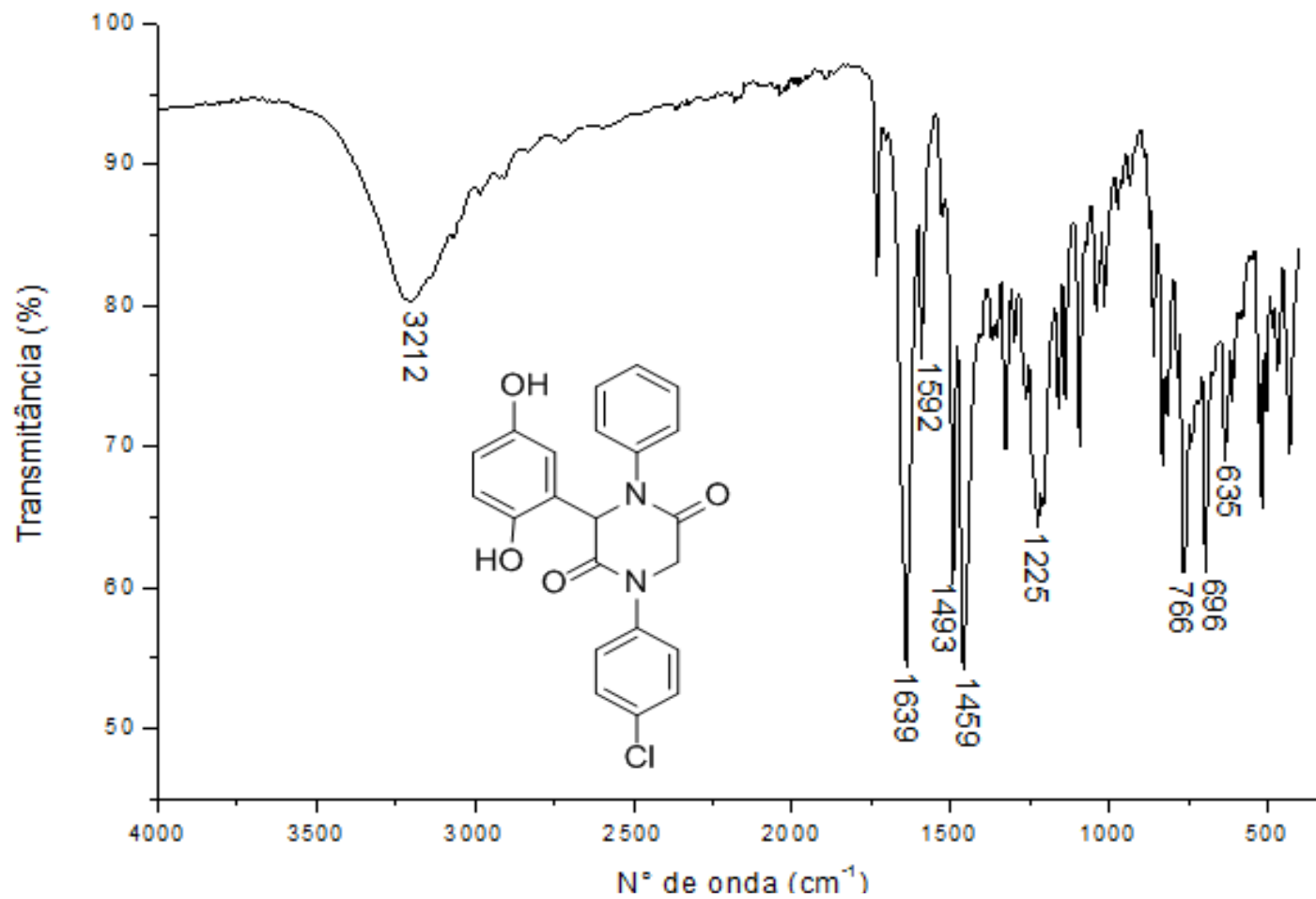


Figura 143: Espectro no Infravermelho (FT-IR ATR) da 2,5-diketopiperazina (25).